

Я. А. РОСИН

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ



ИЗДАТЕЛЬСТВО · НАУКА ·

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
Серия «От молекулы до организма»

Я. А. РОСИН

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ

Ответственный редактор
доктор медицинских наук
В. П. ПОДАЧИН



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
Москва 1984



Scan AAW

Р о с и н Я. А. Регуляция функций. М.: Наука, 1984.

Книга посвящена одной из актуальных проблем физиологии — регуляции физиологических процессов. Рассматриваются основные механизмы физиологической регуляции: значение вегетативной нервной системы, сосудистых рефлексогенных зон. Особое внимание уделяется роли гемато-энцефалического (крово-мозгового) барьера, который регулирует и защищает относительное постоянство состава и свойств внутренней среды мозга. Описывается непосредственное действие на мозг ряда нейроактивных веществ, что имеет существенное значение для функции центральной нервной системы. Освещается также значение плацентарного барьера, определяющего рождение физиологически нормальных детей.

20.7

Рецензенты:

Р. И. КРУГЛИКОВ, И. А. АРШАВСКИЙ

© Издательство «Наука», 1984 г.

Р $\frac{2007000000-277}{042(02)-84}$ -322-84-III

ПРЕДИСЛОВИЕ

...в отношении рабочих органов нервная система представляет собрание разнообразных регуляторов их деятельности; при этом действие регуляторов должно быть согласовано с интересами организма в смысле обеспечения анатомической и физиологической сохранности тела.

И. М. Сеченов

Совершенное устройство животного организма связано с изумительной координацией всех физиологических процессов, которая изменяется в нормальных условиях, соответственно текущим потребностям организма.

Из всей сложности и многообразия физиологических процессов удается выделить основные механизмы, которые определяют регуляцию физиологических функций.

Многовековое развитие физиологии от Гарвея до наших дней знаменует накопление огромного количества данных о деятельности всех физиологических систем. Постепенно накапливались факты об интеграции функций различных физиологических систем, которые в основном направлены на обеспечение нормальной жизнедеятельности организма. Первый и довольно значительный во времени этап ознаменовался изучением функции отдельных органов. Вслед за этим возникла необходимость изучения межорганной взаимной зависимости и взаимодействия.

Особенно большое внимание было уделено изучению роли нервной системы. В результате почти многовекового развития физиологии выкристаллизовались основные физиологические системы, определяющие регуляцию. Сюда относятся: соматическая нервная система, вегетативная нервная система (симпатическая и парасимпатическая), система интероцепторов, включая синокаротидную и кардиоаортальную зоны; медиаторы, биогенные нейроактивные вещества типа гистамина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты и тому подобные вещества — гормоны, метаболиты, эндорфины, открытые только в последнее десятилетие, и, наконец, кейлины, открытые сравнительно недавно. Развитие этих ингредиентов дает основание предполагать, что не исключена возможность установления новых факторов, имеющих значение для регуляции физиологических процессов. Вероятно, такими веществами могут оказаться разного рода метаболиты в смысле,

установленном Л. С. Штерн. Остается еще не изученной природа своего рода триггеров, пусковых импульсов. В этой связи следует упомянуть значение многих ферментов, которые участвуют в образовании различных медиаторов и метаболитов. Даже только перечень факторов, участвующих в регуляции, свидетельствует о чрезвычайной сложности регуляторных процессов.

Не легок и не прост был пройденный путь изучения этих процессов. Длительное время шла дискуссия между сторонниками отдельных направлений. Были разногласия между нервистами и гуморалистами. Первые считали, что в основе регуляторных процессов находится только нервная система, а вторые представляли факты о значении гуморальных, по сути химических факторов.

Сближению диаметрально противоположных точек зрения способствовало открытие функции медиаторов, и в конечном счете из этого сближения возникла проблема нейрогуморальной регуляции физиологических процессов, в основе которой находится синтез нервных и химических факторов. Накоплен огромный материал по этой проблеме. Полученные экспериментальные данные дают основание изучать роль нейрогуморальных процессов в регуляции не только отдельных функций, но и интегрированное взаимодействие отдельных процессов целого организма адекватно воздействиям внешней среды.

В связи с участием многих биогенных физиологически активных веществ в регуляции физиологических процессов возникло учение о барьерных механизмах, которые регулируют переход физиологически необходимых веществ во внутреннюю среду клеток и органов, и таким образом реализуется действие гуморальных факторов.

Наличие барьерных механизмов открыла академик Лина Соломоновна Штерн. Она их назвала гистогематическими барьерами (сосудисто-тканевыми). Особое значение в регуляции имеет гематоэнцефалический барьер (крово-мозговой барьер), который регулирует и защищает относительное постоянство состава и свойств внутренней среды мозга.

Мне посчастливилось на протяжении многих лет работать в Институте физиологии, который создала и которым руководила Л. С. Штерн, и участвовать в изучении проблемы барьерных механизмов. Особенно интересным является синтез материалов по нейрогуморальной регуляции и функции гематоэнцефалического барьера, в регуляции физиологических процессов; попутно следует обра-

тить внимание на то, что гематоэнцефалический барьер участвует в регуляции, определяя обратную связь, что является существенным компонентом регуляции физиологических процессов.

Литература по всем указанным проблемам огромна. Издаются монографии, сборники, обзоры и необозримое количество журнальных статей. Естественно, что даже частичное изложение в научно-популярном издании всей проблемы в полном объеме невозможно. Пришлось остановиться на освещении наиболее актуальных сторон регуляции.

Сюда относится взаимодействие между вегетативной нервной системой, функцией гематоэнцефалического барьера и сосудисто-рефлексогенными зонами при различных функциональных состояниях.

Рассматривается также клиническое значение гематоэнцефалического барьера в лечении туберкулезного менингита, заболевания, которое до 1946 г. было абсолютно смертельным (до использования разработанного нами метода лечения).

Наряду с этим излагается значение плацентарного барьера для рождения физиологически зрелого потомства и освещается функция гематотестикулярного барьера, открытого сравнительно недавно. Таким образом, в книге в популярной форме излагается одна из основных проблем физиологии — регуляция физиологических процессов.

ПРОБЛЕМА РЕГУЛЯЦИИ

...животное формируется обстоятельствами для обстоятельств, отсюда его внутреннее совершенство и его целесообразность в отношении внешнего мира.

И. В. Гёте

В процессе длительной эволюции животного организма создалось относительное постоянство физиологических функций, основное назначение которых состоит в адекватной адаптации к текущим изменениям внешней среды.

Наряду с этим следует учитывать, что это текущее приспособление реализуется рядом регуляторных механизмов, которые защищают целостные приспособительные реакции от возникающих своего рода случайных влияний. Изменение внутренних регуляторных процессов происхо-

дит адекватно воздействиям внешних факторов. В основе этих изменений, безусловно, находится и онтогенетическое развитие регуляторных механизмов. Оно, по-видимому, связано с нейтрализацией воздействия своего рода вредных факторов внешней среды. Такая нейтрализация сопряжена с тем, что одна, так называемая «вредная», форма регуляции заменяется другой, полезной, имеющей значение для необходимой корреляции физиологических процессов. В процессе эволюционного отбора создаются регуляторные механизмы, которые способствуют так называемой нормальной организации физиологических процессов, которые находятся в основе гомеостаза.

Изменения физиологических процессов под влиянием внешней среды изменяют соответствующим образом и внутреннюю среду организма. Последняя же, возможно в результате изменения внутриклеточных барьеров, оказывает влияние и на генный аппарат. В результате этого влияния, вероятно, закладываются новые особенности регуляторных механизмов, соответствующих изменившейся внутренней среде.

Естественно, что подтверждение этих представлений требует специальных экспериментальных исследований.

Регуляция физиологических процессов состоит в том, что функциональная взаимная зависимость физиологических процессов, участвующих в реакциях животного организма на воздействия внешней среды, направлена на сохранение или восстановление относительного постоянства функций, непосредственно участвующих в данной реакции.

В основе всякой регуляции находится взаимодействие противоположно направленных физиологических процессов, реципрокно между собой связанных — по принципу обратной связи.

Изучение механизма любой регуляции должно быть направлено на выявление цепи реципрокных взаимодействий. Физиологическое значение этих процессов состоит в том, что они являются возбудителями и инициаторами изменения регуляции физиологических процессов и тем самым фактически приспособливают организм к внешней среде. В этом состоит суть адаптации, при которой адекватные реакции организма на экзогенные воздействия соответствуют приспособительным реакциям животного организма. Эти же процессы, вероятно, находятся и в основе естественного отбора, приводящие к выживанию вида. В этом отношении немаловажную роль играет и генети-

ческий аппарат. Он, как известно, глубоко «запрятан», и только влияние воздействия, проникающего через субклеточные структуры, через внутриклеточные барьеры приводит в конечном счете к нарушению или к изменению генетического кода.

Возможно, что вымирание некоторых видов (динозавров, стегоцефалов, саблезубых тигров и т. д.) зависит и от того, что внешние воздействия не встречали возможности адекватного приспособления физиологических процессов к изменяющимся влияниям внешней среды. Нарушалась, по-видимому, и координация физиологических процессов, и возможность их адекватного ответа на действие экзогенных факторов. Отсюда вытекает теоретический вывод, что нарушение механизмов координации (регуляции) физиологических процессов в конечном счете может привести и к развитию патологического процесса.

«В прогрессивной эволюции организма как целого,— писал академик Иван Иванович Шмальгаузен [1968, с. 240],— в развитии его устойчивости ведущую роль играет *стабилизирующая* форма отбора (курсив автора)». Она закрепляет контроль и формы регуляции. Таким образом, регуляторные процессы организма тесно связаны с эволюцией организма.

Относительная стабильность организма, безусловно, находится в зависимости от функционального состояния регуляторных процессов.

И. И. Шмальгаузен придавал большое значение постоянным условиям внешней среды в стабилизирующем отборе. Он писал: «Эволюция, т. е. процесс исторического развития организмов, протекает закономерно. Основные закономерности этого процесса были вскрыты еще Ч. Дарвином. Они выражаются в непрерывном приспособлении организмов во всех своих функциях и всех чертах своей организации к той среде, в которой они обитают, и именно к тем факторам среды, с которыми они сталкиваются в своей жизнедеятельности. Это приспособление достигает иногда удивительного совершенства и исключительной тонкости, и вместе с тем оно всегда совпадает именно с теми условиями, в которых протекает жизненный цикл организма... Такое точное приспособление организма к внешней среде не было бы возможно, если бы не существовало механизма, контролирующего и регулирующего исторический ход этого приспособления» [Шмальгаузен, 1968, с. 197]. И далее он пишет: «В этом и состоит естественный отбор как основная часть регулирующей

щего механизма эволюции. Естественный отбор — это регулирующий механизм эволюции, но не ее исходная материальная основа. Ч. Дарвин указал и на эту основу — изменчивость и наследственность» [1968, с. 197].

Вся история развития физиологии свидетельствует о неуклонном изучении глубоких механизмов адаптации организма к внешней среде. В основе этой адаптации находится многогранная и сложная деятельность регуляторных функциональных систем.

Среди биологических проблем важное значение имеет проблема регуляции физиологических процессов. Сущность этой проблемы состоит в том, что она, с одной стороны, изучает механизмы, определяющие адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды, с другой — устанавливает пути развития гармонии физиологических процессов, участвующих в общей регуляции.

Регуляция физиологических процессов определяет способность организма к изменению функции адекватно к изменившимся условиям среды. Результатом такого регулирования является сохранение функционального состояния организма, соответствующего текущим потребностям существования. Такое изменение физиологических процессов является существенной особенностью организма и одним из важнейших факторов адаптации. При этом важным элементом регуляции функций является наличие и сохранение потенциальной реактивной способности организма на случай нового изменения внешних условий. Следует иметь в виду, что физиологичность регуляции состоит в том, чтобы организм постоянно сохранял способность адекватно реагировать на возникающие экстремальные условия.

В основе регуляторных изменений должна находиться способность как к усилению, так и к ослаблению функции. Следует иметь в виду, что такая реактивность обеспечивает на должном уровне функциональное состояние нормального организма при сохранении относительного постоянства функций организма.

Относительно стойкое отклонение регуляторных механизмов от гомеостатических параметров является вместе с тем и одним из существенных элементов развития патологического состояния. В связи с этим следует всегда стремиться к восстановлению нарушенных механизмов физиологически адекватной регуляции. Такая особенность регуляции, безусловно, является существенной и в значительной мере определяющей эффективность лечебных ме-

роприятий, особенно в тех случаях, когда диагностика нарушенных механизмов регуляции диктует и выбор терапевтических мероприятий.

Рассматривая основные принципы деятельности регуляторных механизмов, И. М. Сеченов (1891 г.) считал, что регуляторы могут быть только автоматическими. Наиболее известным примером такого регулятора, по Сеченову, «может служить предохранительный клапан в паровиках Уатта. По мере того, как напряжение пара в котле переходит за известный предел, клапан сам собой увеличивает отверстие для выхода пара, и наоборот. Таких приспособлений известно множество, и все они носят название автоматических регуляторов» [Сеченов, 1952а, с. 13—14].

Этот пример И. М. Сеченова, по современной терминологии, можно рассматривать как пример ауторегуляции, т. е. саморегуляции.

Наиболее распространенным и особенно эффективным является ауторегуляция физиологического процесса. В настоящее время установлены значительные ауторегуляторные механизмы нормального состояния организма. В этой связи является важным выявить, какие ауторегуляторные механизмы нарушены при текущем патологическом процессе.

В основе современных представлений о механизмах регуляции физиологических процессов находятся две основные линии.

Издавна основным регулятором жизнедеятельности принималась функция нервной системы. Уже в первых исследованиях по физиологии рассматривалась нервная система, оказывающая регуляторное влияние на различные процессы.

В первую очередь это относилось к двигательной деятельности, в частности к мышцам. Было установлено, что перерезка нервов, идущих к мышцам, вызывала паралич соответствующей двигательной функции. Это были первые экспериментальные исследования, установившие значение нервов для функции скелетных мышц.

Первые экспериментальные исследования по физиологии следует связать с именем Гарвея. Значительное внимание Вильям Гарвей (1528—1657) уделил изучению законов кровообращения. После длительного изучения и многих экспериментов он опубликовал в 1628 г. свою знаменитую книгу по физиологии сердца под названием «Анатомическое исследование о движении сердца и крови

у животных». В предисловии к изданию книги на русском языке (перевод К. М. Быкова) И. П. Павлов [1927] писал: «...врач Вильям Гарвей подсмотрел одну из важнейших функций организма — кровообращение — и тем заложил фундамент новому отделу точного человеческого знания — физиологии животных. Таким образом, юбилей этой книги будет вместе с тем и юбилеем этой науки» (с. 16). Заслуга Гарвея состоит не только в том, что он установил пути кровообращения, но и в том, что впервые обратил внимание на процессы, изменяющие его. Он писал: «...кровь проходит то в большем, то в меньшем количестве, что циркуляция происходит при различной скорости, согласуясь с темпераментом, возрастом, с внешними и внутренними причинами, естественными явлениями, сообразно времени сна или отдыха, питания, упражнения и состояния духа и прочим подобным условиям» (с. 45). Это, по существу, перечень факторов, влияющих на кровообращение, т. е. фактически регуляция кровообращения под влиянием многих условий. Эти воздействия продолжают изучать и поныне.

Медленно накапливались данные о физиологических механизмах регуляции функций различных органов. В этом отношении особенно характерна эпоха XIX в. Она характеризуется взрывом экспериментальных исследований по физиологии сердечно-сосудистой системы, дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, селезенки и особенно функции головного и спинного мозга.

Физиологические исследования находились в определенной зависимости от изученности анатомии органов. Изучение функции органов выдвинуло необходимость исследования различных связей и взаимодействий между органами. Это все послужило основанием для выявления особенностей функциональных связей между ними.

В конечном счете XIX в. характеризуется установлением многих функциональных взаимодействий.

Исследование функции каждого органа было сопряжено не только с тем, что выполняет данный орган, но и с тем, как изменяется его функция, под влиянием каких воздействий реализуются эти изменения. В этой связи возникла большая и важная проблема о роли нервной системы в деятельности органов.

Неоценимый вклад в науку внес знаменитый французский анатом-физиолог Биша. Он впервые обосновал общую характеристику и классификацию жизненных процессов. Все процессы жизни он разделил на две большие

группы: животную и органическую и обосновал это в труде «Физиологические исследования о жизни и смерти» [1806]. Всю физиологию он разделил на две группы: анимальную (животную) и вегетативную (органическую). Соответственно этому классифицируется им и нервная система: анимальная, которая управляет отношением животного к внешнему миру, и вегетативная нервная система, которая регулирует физиологические функции внутренней жизни организма (кровообращение, дыхание, пищеварение, выделение и процессы обмена веществ).

Попутно следует отметить, что Биша был очень популярен в начале XIX в., о чем свидетельствует восьмая глава «Евгения Онегина» (подглава XXXV):

«Прочел он Гиббона, Руссо,
Манзони, Герцена, Шамфора,
Madame de Stale, Биша, Тиссо,
Прочел скептического Бея,
Прочел творенья Фонтенеля,
Прочел из наших кой-кого,
Не отвергая ничего!»

По справке, полученной из Пушкинского дома, в библиотеке А. С. Пушкина находится книга физиолога Биша «*Recherches physiologiques sur la vie et la mort*». Разрезаны с. 1—96. По-видимому, Пушкин читал именно эти разделы, где излагаются основные взгляды Биша.

Интересно, что в 20-е годы XIX в., по свидетельству Моруа (кн: Прометей, или жизнь Бальзака. М.: Прогресс, 1967, с. 72), молодой Бальзак также зачитывался трудами Биша. Новаторские взгляды Биша пользовались большой популярностью в начале XIX в.

Развитие исследований по физиологии нервной системы совпало с развитием электрофизиологии, основоположником которой следует считать Дюбуа-Реймона (1818—1896 гг.). На основе исследований электрических явлений в нерве на очень долгое время умами физиологов овладели и представления о ведущем значении биопотенциалов в деятельности нервов. Однако наряду с этим издавна физиологи уделяли большое внимание значению химических веществ в жизнедеятельности животного организма, что выросло в специальный раздел науки — биохимию.

Давно раздавались голоса о роли химических превращений в деятельности нерва, например И. М. Сеченов [1862] в труде «О животном электричестве» писал:

«В основе такого тонкого процесса, как акт нервного возбуждения, может лежать лишь тонкий молекулярный механизм» (с. 156).

Накопление фактов, которые указывают на значение химических процессов для деятельности нервной системы, продолжается. При этом особое внимание уделяется вегетативной нервной системе и действию на нее фармакологических вегетотропных веществ.

Помимо нервов, которые получили название центрифугальных, т. е. когда влияние нервной системы распространяется от центра к периферии, существуют и другие нервы — центростремительные, т. е. когда импульсы направляются от периферии животного организма к центрам нервной системы. Сюда относятся все нервы органов чувств (глазной, слуховой, обонятельный, осязательный, вкусовой) и нервы, передающие импульсы от внутренних органов к центрам. Они получили название интерорецепторов, т. е. передающих импульсы от внутренних органов.

Особое значение имеют своего рода интерорецепторы: а) синокаротидный — заложен у места разветвления наружной и внутренней сонной артерии и б) депрессорный, или кардиоаортальный, нерв — отходит от дуги аорты. Эти интерорецепторы имеют важное значение в регуляции многих физиологических процессов.

Мы неоднократно обращали внимание на значение химических веществ для течения физиологических процессов. В процессе длительной эволюции образовался специфический химический состав каждого органа и каждой клетки, соответствующий их функциональным особенностям. Следует иметь в виду, что нормальная функция каждой клетки и органа сопряжена с сохранением относительного постоянства состава и свойств их внутренней среды. Включение любого вещества или его предшественника в химический состав клетки и органа проходит обязательный этап проникновения из капилляров кровеносной системы внутрь клетки или органа. Проницаемость капилляров для физиологически необходимых веществ определяется функцией специального барьерного механизма. Академик Л. С. Штерн назвала этот механизм гистогематическим барьером (ГГБ).

Основной функцией ГГБ является регуляция и защита относительного постоянства состава и свойств внутренней интимной среды каждой клетки и органа. Наряду с внутренней, интимной средой существует и общая среда организма, т. е. кровь, которая содержит все вещества,

необходимые организму. Вместе с тем в каждую клетку и орган поступают из крови только те вещества, которые являются для них физиологически необходимыми. В соответствии с этим ГГБ обладает двойной функцией: регуляторной и защитной.

Регуляторная функция определяет переход из крови в клетку только тех веществ, которые являются необходимыми для нормальной функции.

Защитная же функция предохраняет клетку от поступления в нее чуждых для нее веществ. Чуждыми могут быть как биогенные вещества, которые образуются в организме и постоянно находятся в крови, так и экзогенные, поступающие в организм извне. Например, желчные пигменты постоянно находятся в крови, но они являются чуждыми для мозга и поперечно-полосатых мышц. Защитная функция ГГБ предохраняет внутреннюю среду мозга и мышц от поступления в них желчных пигментов. Таким образом, защитная функция ГГБ постоянно стоит на страже нормальной деятельности организма. Ее же нарушение при воздействии болезнетворных факторов или экстремальных условий зачастую приводит к развитию болезненных явлений.

Очень давно И. М. Сеченов (1891 г.) писал: «В отношении рабочих органов нервная система представляет собрание разнообразных регуляторов их деятельности; при том действие регуляторов должно быть согласовано с интересами организма в смысле сохранности тела» [Сеченов, 1952а].

Следует считать: в основе регуляции физиологических процессов находится функция вегетативной нервной системы, деятельность интерорецепторов, функция гистогематических барьеров и, в частности, гематоэнцефалического барьера (крово-мозгового барьера), который защищает и регулирует относительное постоянство внутренней среды мозга.

Необходимо иметь в виду, что теоретическое и практическое значение этих основных регуляторных механизмов удастся выявить только при их взаимодействии, в основе которого находится реципрокное отношение или принцип обратных связей (по терминологии кибернетики), определяющий в конечном счете существенные факторы регуляторных механизмов. Овладение механизмами регуляции имеет, таким образом, не только теоретическое, но и большое практическое значение как для физиологии труда и адаптации к изменяющимся условиям внешней среды, так и для клинической медицины.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

В каких бы условиях не находился животный организм, он всегда подвергается воздействию внешней среды. Его жизнь находится в определенной зависимости от влияний среды обитания. В процессе длительной эволюции в организме возник ряд физиологических процессов, которые обеспечивают приспособление животного организма к изменяющимся условиям существования.

При глубоком изучении всех физиологических процессов животного организма, Биша в начале XIX в. установил, что у животного имеются два ряда физиологических функций: анимальные и вегетативные. К первым (т. е. к анимальным) относятся органы чувств — зрение, слух, вкус, обоняние и осязание. Сюда же следует отнести и информацию о положении тела в пространстве, которую доставляет вестибулярный аппарат. Они отвечают на все воздействия внешней среды. Кроме того, в организме благодаря реакции органов чувств возникают в мозге импульсы, которые обеспечивают, с одной стороны, двигательные и психические реакции животного организма, с другой — вырабатывают целостную реакцию животного на все эти воздействия.

Весь комплекс анимальных функций свойствен только животному организму. Например, в среде обитания появляется враг или возможная добыча. В обоих случаях в первую очередь реагируют зрение, слух, обоняние. Затем возникает двигательная реакция. Для ее реализации необходимы прежде всего импульсы из мозга к двигательному аппарату. При этом он должен находиться в такой функциональной готовности, чтобы без промедления, без всякого латентного (скрытого) периода, сразу развить соответствующую реакцию.

Выполнение любой деятельности животного организма, будь это погоня за добычей или спасение от хищника, точно так же, как всякая активность человека, связанная как с профессиональной деятельностью, так и с условиями социальной жизни, — требует расходования энергии. Постоянное накопление энергии и сохранение ее относительно постоянства происходит в первую очередь за счет функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Сердечно-сосудистая система разносит питательные вещества органам и способствует выведению из организма продуктов их жизнедеятельности, так называемые шлаки, а дыхательная — доставляет кислород и выводит углекис-

слоту из организма. Эти физиологические системы находятся всегда в состоянии постоянной активности, не прерывая ни на миг своей деятельности.

Поскольку реакция анимальной нервной системы должна быть быстрой в соответствии с сиюминутными текущими реакциями организма в ответ на воздействия внешней среды, она должна быть всегда готова к выполнению этой реакции. В соответствии с этим две физиологические системы вегетативной жизни должны постоянно находиться в состоянии мобилизационной готовности для выполнения текущей сиюминутной реакции. Это обеспечивает сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Эти физиологические системы являются вегетативными по терминологии Биша. К ним также относятся пищеварительная система (ротовая полость, желудочно-кишечный тракт), печень, поджелудочная железа, почки, селезенка. Их функция состоит в обеспечении необходимыми веществами всех органов животного организма. Кроме этих физиологических систем, в животном организме имеется и система эндокринных желез (гипофиз, шишковидная железа, щитовидная железа, парашитовидная железа, зубная железа, поджелудочная железа, надпочечники, половые железы), которые вырабатывают специфические вещества (гормоны), участвующие в гуморальной регуляции физиологических процессов.

Весь этот очень сложный комплекс функциональных систем, названный Биша вегетативными, т. е. растительными, обеспечивает необходимые физиологические условия для анимальной деятельности организма.

С первых шагов становления физиологии как науки особое внимание уделялось выявлению тех механизмов, которые регулируют все физиологические процессы. Как известно, таким регулятором в первую очередь считалась нервная система.

В соответствии с классификацией Биша принято и разделение всей нервной системы на два больших отдела — анимальная нервная система и вегетативная нервная система. Логика исследований роли нервной системы в регуляции выдвинула необходимость изучить морфологическую структуру нервной системы.

Изучение морфологии анимальной нервной системы не требовало особых усилий, чтобы ее установить. Эволюция как бы позаботилась, чтобы ученые не тратили большого труда на выявление макроскопического ее строения. Анимальная нервная система состоит из головного и спинно-

го мозга, заключенного в черепную коробку и позвоночник, 12 пар нервов отходят от головного мозга и 12 пар — от спинного мозга.

Совершенно по-иному развивалось изучение анатомии вегетативной нервной системы. Вначале особым вниманием пользовалась симпатическая нервная система, которая представлена нервным стволом, расположенным с обеих сторон внутренней поверхности позвоночника. На протяжении всего этого ствола имеется ряд ганглиев (узловых образований). Это верхний средний и нижний шейные узлы, за ними следует звездчатый узел, затем двенадцать пояснично-грудных ганглиев.

Наряду с симпатической нервной системой оказалось, что некоторые черепно-мозговые нервы иннервируют и ряд внутренних органов. Такими нервами оказались глазодвигательный (третья пара), ветви тройничного нерва (пятая пара), ветвь лицевого нерва (седьмая пара) в виде барабанной струны, ветви языко-глоточного нерва (восьмая пара), блуждающий (десятая пара), а также нервы крестцово-поясничного отдела пограничного ствола. Все эти нервы оказывают многообразные влияния на различные функции внутренних органов.

На ранних этапах развития физиологии большое внимание уделялось влиянию перерезок различных нервов вегетативной нервной системы на функцию иннервируемых органов. Путем изучения реакции соответствующих органов было установлено, что в большинстве случаев функция этих органов почти не изменялась при перерезке вегетативных нервов.

Перерезка нервов анимальной нервной системы приводит к параличу соответствующих двигательных аппаратов или органов чувств. Это дало некоторым авторам основание рассматривать деятельность этих органов как автономную, т. е. независимую от нервной системы. Обогащение экспериментальных методов физиологии «гальвано-электрическими» приборами значительно расширило и углубило исследования роли нервной системы в регуляции функции отдельных органов. Оказалось, что раздражение электрическим током вегетативного нерва изменяет также и функцию соответствующего органа.

Особое значение имеют исследования братьев Вебер, немецких ученых середины XIX в. Они убедительно показали, что раздражение блуждающего нерва вызывает замедление сердечного ритма. Ими впервые установлено, что нерв может оказывать не только стимулирующее, но

и тормозящее влияние. Это важное открытие значительно обогатило возможности физиологического эксперимента.

Ряд исследователей в середине XIX в. резко возражали против фактов, установленных братьями Вебер. Убедительность и достоверность экспериментов, подтвержденных многими исследованиями, восторжествовали над схоластическими рассуждениями о роли нервной системы, которая, по представлениям оппонентов, оказывает только активирующее влияние на функцию органа.

Объективная достоверность опытов братьев Вебер восторжествовала. Этот факт вошел в фонд классической физиологии и имеет для физиологии особо важное значение.

Не будет преувеличением поставить открытия братьев Вебер на одном уровне с эпохальными работами Гарвея, обогатившего науку непревзойденными данными по физиологии.

Идея физиологического эксперимента, заложенная в исследованиях братьев Вебер, оказалась плодотворной. Она привлекла внимание многих физиологов к изучению и других элементов нервной системы. В то время неизученной нервной системой являлась симпатическая. Значительно быстрее по сравнению с блуждающим нервом было установлено влияние симпатического нерва на сердце.

Честь открытия этого факта (1856 г.) принадлежит физиологу Московского университета А. Н. Орловскому. Это стало известно из сообщения профессора-физиолога Московского университета Ивана Глебова в 1857 г.

А. Н. Орловский (1821—1856) умер в расцвете сил. При вскрытии трупов людей, умерших от тифа, он заразился и погиб. Он многое знал и сделал, но не успел ничего опубликовать. Его учитель И. Т. Глебов в 1857 г. впервые опубликовал результаты отдельных исследований своего талантливого ученика в сравнительно подробном некрологе.

Воздавая должное уважение к памяти А. Н. Орловского, следует привести хотя бы одну выдержку из некролога И. Т. Глебова: «...он (А. Н. Орловский.— *Я. Р.*) особенно обращает внимание на то, что, если пустить струю гальваноэлектрическую на блуждающий нерв, сердце мгновенно останавливается и при том в состоянии расширения; если же перенести ее на симпатический нерв, сердце начинает, напротив, учащенно биться». Таким образом, А. Н. Орловский действительно открыл влияние

симпатического нерва на сердце. В 1863 г. в физиологической литературе появилось сообщение по аналогичному вопросу только в статье Бецольда, на семь лет позже исследований А. Н. Орловского. Почти все открытия о роли различных отделов нервной системы в регуляции физиологических процессов сопряжены со многими трудностями, не только методическими, но также и теоретическими.

В качестве еще одного такого примера можно привести установление роли вегетативной нервной системы в секреторной деятельности желудка.

Классические исследования И. П. Павлова представили убедительные доказательства, что блуждающий нерв активирует секрецию желудочного сока, а симпатический нерв ее тормозит. Между тем во всех руководствах по физиологии XIX в. указывалось, что блуждающий и симпатический нервы оказывают влияние только на функцию сердца и дыхание. Немецкий физиолог Бернштейн [1895] даже указывал, что «действие блуждающего нерва на отделения желудочного сока с точностью не определено» (с. 556). Через два года И. П. Павлов, в 1897 г., в классическом труде «О работе главных пищеварительных желез» очень подробно анализирует вопрос о роли нервной системы в регуляции деятельности желудка, поджелудочной железы и слюнных желез. Он показал ошибочность существовавших представлений о роли нервов в секреции желудочного сока. Отрицательные результаты о роли нервов многих авторов были связаны с нефизиологичностью острых опытов, которые применялись в то время.

Усовершенствовав фистульную методику в соединении с методом «мнимого кормления», И. П. Павлов убедительно и достоверно доказал, что блуждающий нерв активирует секрецию желудочного сока. Он также установил, что симпатический нерв оказывает тормозящее влияние на секрецию. Рассматривая противоположное влияние блуждающего и симпатического нервов, Павлов делает принципиально важное заключение: «Может быть, этот антагонизм есть общий принцип всех иннерваций» (Лекции о работе главных пищеварительных желез. СПб, 1897, с. 24).

Решение важного вопроса о роли нервной системы в секреторной деятельности желудка и поджелудочной железы входит в золотой фонд экспериментальной физиологии. Успешное решение этой проблемы удалось только благодаря созданию новой методики. «Часто говорится, и не даром,— пишет И. П. Павлов,— что наука движется

толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой» [1897, с. 5]. Исследованиями И. П. Павлова установлено, что сама функция желудка сопряжена с рядом регуляторных механизмов. Например, образование желудочного сока во время приема пищи ведет к сжиганию мышцы пилорической части желудка. Это физиологически необходимо, чтобы продлить действие желудочного сока на пищу, поступившую в желудок. Для переваривания пищи, поступившей в желудок, необходимо время. Поэтому автоматически закрывается выход из желудка. По мере переваривания пищи автоматически расслабляются мышцы сфинктера желудка, и пища после воздействия желудочного сока переходит в следующие отделы желудочно-кишечного тракта. На всем его протяжении действуют автоматические регуляторы, способствующие дальнейшему перевариванию пищи и последующему ее усвоению.

Блестящие исследования И. П. Павлова послужили основанием для присуждения ему Нобелевской премии.

Работы И. П. Павлова о работе пищеварительных желез, основанные на принципиально новых методах исследования, послужили одним из ведущих факторов и в исследованиях роли вегетативной нервной системы в регуляции вегетативных функций. Экспериментально установлено, что в основе влияния вегетативной нервной системы на различные физиологические процессы находится антагонизм между симпатической и парасимпатической нервными системами. Стихийной лавиной обрушилось колоссальное количество экспериментальных фактов, подтверждавших указанное выше представление И. П. Павлова об антагонизме этих систем.

Исследования о влиянии вегетативной нервной системы на физиологию сердца и главных пищеварительных желез приводятся здесь только как своего рода пример такого изучения. На основе многочисленных исследований о роли вегетативной нервной системы в регуляции физиологических процессов выкристаллизовалось представление, что она регулирует только процессы вегетативной жизни. Крупнейший английский физиолог Лэнгли пришел к выводу, что ей не подвластны анимальные процессы, такие, как функции мозга, скелетных мышц и органов чувств. Это тогда стало аксиомой. Все же сравнительно скоро, в 20-х годах нашего века, оказалось необходимым внести уточнение в представления Лэнгли. Это было сделано одним из ведущих советских физиологов —

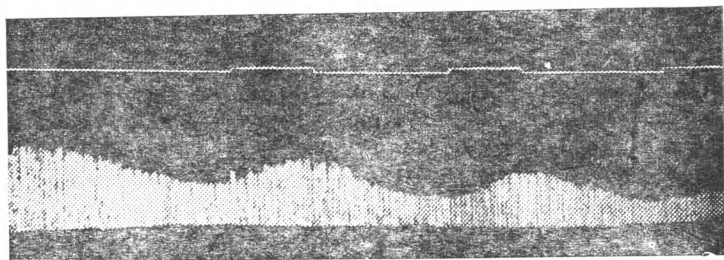


Рис. 1. Влияние раздражения симпатического нерва на утомление изолированной икроножной мышцы лягушки

Момент раздражения нерва отмечен поднятием верхней линии
(по А. Г. Гинецинскому, 1925)

академиком Л. А. Орбели и его школой. А. Г. Гинецинский, еще будучи студентом, представил убедительные доказательства значения симпатической нервной системы для функции скелетных мышц. Он показал, что раздражение симпатического нерва на фоне утомления мышцы ведет к значительному усилению ее работоспособности (рис. 1). В. А. Говырин установил, что это влияние обязано симпатическим нервам сосудов, питающих мышцы.

Многочисленными исследованиями Л. А. Орбели и его школы было установлено, что симпатическая нервная система оказывает также влияние на функциональное состояние центральной нервной системы и органов чувств. На основе этих исследований Л. А. Орбели создал и развил учение об адаптационно-трофической функции нервной системы.

Таким образом, этими экспериментами устранялась брешь, которая существовала в физиологии вегетативной нервной системы. Исследования Л. А. Орбели доказали, что все физиологические процессы животного организма регулируются вегетативной нервной системой.

В ряде исследований вегетативную нервную систему иногда называют автономной. Во избежание некоторой терминологической путаницы необходимо напомнить происхождение термина «автономная нервная система», которую ввел Лэнгли. Когда он хотел описать результаты работ совместно с Диккинсоном (действие никотина на симпатический ганглий), то не нашел подходящего названия для той части нервной системы, с которой имел дело. Все старые обозначения употреблялись в различные времена в разных смыслах. Понять воззрения старых ав-

торов было бы еще труднее, если бы к старым названиям он присоединил еще новые признаки. Поэтому-то он называл всю систему «автономная нервная система», имея при этом в виду местную автономию. Слово «автономная» без сомнения указывает только на гораздо большую степень независимости от центральной нервной системы, чем это есть в действительности». Из этого следует, что термин «автономная нервная система» полностью соответствует более распространенному — «вегетативная нервная система».

В настоящее время установлено, что вегетативная нервная система состоит из двух разделов: симпатической и парасимпатической нервных систем, которые иннервируют все внутренние органы. При этом многочисленными исследованиями установлено, что влияние симпатической и парасимпатической нервных систем на функции внутренних органов противоположно, что является чрезвычайно важным фактором для регуляции физиологических процессов.

Основные факты о влиянии вегетативной нервной системы на различные функции представлены в табл. 1.

Материалы таблицы убедительно показывают, что симпатическая и парасимпатическая нервные системы оказывают противоположное влияние на регуляцию подавляющего большинства указанных вегетативных функций. Это, безусловно, не случайно.

Многочисленные исследования по физиологии вегетативной нервной системы показали, что противоположное влияние симпатической и парасимпатической нервных систем находится в основе регуляторных механизмов. Развитие физиологических исследований, таким образом, подтвердило представление И. П. Павлова, сделанное еще в конце прошлого века, что «этот антагонизм есть общий принцип всех иннерваций».

Выше нами обращалось внимание на то, что воздействия внешней среды через систему органов чувств трансформируются в импульсы мозга, из которого они передаются к периферическим элементам вегетативной нервной системы.

В основном импульсы направляются в гипоталамус. Особое значение для понимания физиологии гипоталамуса имеет описание его ядер (рис. 2). В настоящее время некоторые авторы считают, что в гипоталамусе находится 48 ядер, имеющих определенное значение для регуляции физиологических процессов, Советский ученый, крупный

Таблица 1

Влияние вегетативной нервной системы на физиологические функции

Возбуждение симпатической нервной системы		Название органа и его функции	Возбуждение парасимпатической нервной системы	
Название нерва или ганглия	Характеристика изменения функции		Название нерва или ганглия	Характеристика изменения функции
Верхний шейный ганглий	Расширяется ?	Глаз Зрачок Хрусталик	Суживается Вызывает аккомодацию	Глазодвигательный нерв и цилиарный ганглий
То же	Не изменяется	Слезная железа Секретция	Усиливается ?	Глазодвигательный нерв и цилиарный ганглий
То же	Суживаются	Сосуды	Выделяется обильная жидкая слюна	Барабанная струна
	Выделяется густая слюна	Слюнные железы	Расширяются	
Верхний, средний и звездчатый ганглий	Суживаются	Сосуды		Блуждающий нерв
	Учащается	Сердце	Замедляется	
	Увеличивается	Ритм	Уменьшается	
	Понижается	Сила		
	Усиливается	Возбудимость	Повышается	
	Расширяются	Проводимость	Уменьшается	
		Сосуды сердца	Суживаются	
Звездчатый ганглий и 2,3,4-й грудные ганглии	Увеличивается	Легкие Частота дыхательных движений	Замедляется	Блуждающий нерв
	Повышается	Амплитуда	Понижается	
	Расширяются	Бронхи	Суживаются	
Верхний и средний ганглий	Расширяются	Сосуды мозга		Блуждающий нерв
Пограничный ствол симпатического нерва	Расслабляются	Пищевод Перистальтические движения	Усиливаются	Блуждающий нерв
	Угнетается	Секретция	Усиливается	
Внутренностный нерв	Угнетается	Желудок	Усиливается	Блуждающий нерв
	Понижается	Секретция сока	Усиливается	
		Моторика		
Кишечный ганглий, чревный нерв	Угнетается	Тонкий кишечник	Усиливается	Блуждающий нерв
	Понижается	Секретция	Повышается	
		Моторика		
Чревный нерв		Сфинктер толстого кишечника		Крестцовый нерв
	Сокращается		Не изменяется	
Солнечное сплетение	Угнетается	Печень Образование желчи	Усиливается	Блуждающий нерв
	Повышается тонус	Желчный проток	Открытие протока	

Таблица 1 (окончание)

Возбуждение симпатической нервной системы		Название органа и его функции	Возбуждение парасимпатической нервной системы	
Название нерва или ганглия	Характеристика изменения функции		Название нерва или ганглия	Характеристика изменения функции
Солнечное сплетение	Уменьшается	Сфинктер Синтез гликогена	Усиливается	
Чревный нерв	Угнетается	<i>Поджелудочная железа</i> Образование секретина	Усиливается	Блуждающий нерв
Солнечное сплетение	Суживаются	<i>Селезенка</i> Сосуды	?	Волокна крестцового сплетения
Чревный ганглий	Угнетается	<i>Почки</i> Секреция мочи	Усиливается	Блуждающий нерв
	Суживаются	Сосуды	Расширяются	Брыжеечный ганглий
Верхнее подчревное сплетение	Угнетается	<i>Мочеточник</i> Перистальтика	Усиливается	
Подчревное сплетение	Повышается тонус сфинктера	<i>Мочевой пузырь</i> Тонус	Расслабляется сфинктер	Брыжеечный ганглий
Симпатический нерв	Сосуды суживаются	<i>Кожа</i> Вазомоторная реакция	Сосуды расширяются	?
Верхний и средний симпатический ганглий	Усиливается	<i>Щитовидная железа</i> Образование тироксина	?	?
Чревный нерв	Угнетается	<i>Поджелудочная железа</i> Образование инсулина	Усиливается	Блуждающий нерв
	Усиливается	<i>Надпочечники</i> Образование адреналина	?	?

нейрофизиолог и клиницист Н. И. Гращенков [1964] считал, что гипоталамус участвует в регуляции следующих физиологических процессов: 1) терморегуляции; 2) сердечно-сосудистой системы; 3) водного и солевого обмена; 4) проницаемости сосудов и тканевых мембран; 5) белкового обмена; 5) углеводного обмена; 7) жирового обмена; 8) эндокринных функций половых желез, щитовидной

железы, паращитовидных желез, это влияние реализуется через гипофиз; 9) желудочно-кишечного тракта; 10) мочеотделения; 11) дыхания; 12) постоянства внутренней среды; 13) сна и бодрствования. Регуляторное влияние на все эти процессы осуществляется через вегетативную нервную систему.

Многочисленными исследованиями установлено, что задний отдел гипоталамуса активирует симпатическую нервную систему, а передний парасимпатическую, т. е. систему блуждающего нерва.

Полифункциональное влияние гипоталамуса на многие физиологические процессы имеет не только теоретическое значение, но и является очень важным компонентом некоторых нейропатологических процессов.

Хотя никто из физиологов и клиницистов не отрицал наличия указанного выше антагонизма, но его значение истолковывалось по-разному, особенно в практике клинических исследований.

Поскольку вегетативная нервная система участвует в регуляции всех функций внутренней жизни животного организма, то эта особенность послужила основанием для клиницистов рассматривать развитие ряда заболеваний как результат нарушений функции вегетативной нервной системы. Особенно демонстративным в этом отношении являются представления двух венских клиницистов — Эппингера и Гесса (1910 г.). Они предположили, что в патогенезе ряда патологических процессов решающее значение имеет состояние симпатической или парасимпатической нервной системы. На основании анализа данных по физиологии вегетативной нервной системы они считали, «что угнетение симпатической нервной системы и раздражение парасимпатической, с одной стороны, и раздражение симпатической нервной системы и угнетение парасимпатической, с другой стороны, дают одинаковые симпатоматические проявления». По их мнению, между этими отделами нервной системы в нормальном состоянии существует равновесие.

В своих построениях Эппингер и Гесс исходили из теоретического положения о том, что уменьшение тонуса в одной части вегетативной нервной системы обязательно сопровождается повышением тонуса в другой ее части. Они считали, что при нормальном состоянии организма существует равновесие между отделами вегетативной нервной системы. Нарушение же этого равновесия приводит к развитию того или иного патологического процесса.

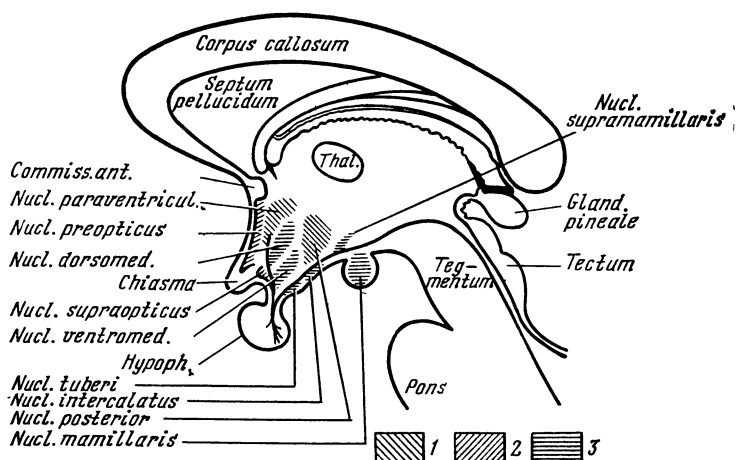


Рис. 2. Схема сагиттального среза гипоталамуса

1 — эрготропные зоны; 2 — трофотропные зоны; 3 — эрготропные и трофотропные зоны (по Монье, 1968)

На этой основе они характеризовали состояние организма как ваготонию (преобладание тонуса парасимпатической нервной системы) или симпатикотонию (преобладание тонуса симпатической нервной системы). Патологические состояния, которые характеризуются вегетативной дистонией, сосудисто-вегетативной дистонией и тому подобными состояниями, объединяли общим диагнозом «неврозы внутренних органов» и сводили их к ваготонии или симпатикотонии.

«Ваготоники» характеризуются порывистыми движениями, быстрой сменой цвета лица, потливостью, обильным слюноотделением, глубоким и медленным дыханием, замедленным пульсом, пониженным артериальным давлением, усилением перистальтики кишечника.

«Симпатикотоники» отличаются сухостью глаз, расширением зрачков, экзофтальмом (выпячивание глазного яблока), учащенным пульсом, сухостью кожных покровов, склонностью к запорам, алиментарной глюкозурией, выпадением волос.

Подобные представления упрощают сложную физиологическую функцию вегетативной нервной системы.

Хотя в настоящее время учение о ваготонии и симпатикотонии имеет только исторический интерес все же та-

кие термины иногда используются, хотя и в редуцированном виде, особенно в клинической практике для образной характеристики состояния.

Однако следует подчеркнуть, что заслугой Эппингера и Гесса является то, что они систематизировали и сопоставили физиологическое значение симпатической и парасимпатической нервных систем с патогенезом некоторых патологических состояний. В результате же некритического отношения к представлениям этих ученых развился некоторый схематизм и своеобразный универсализм, который сопровождался попыткой «втиснуть» различные патологические процессы в упрощенные представления о том, что нарушение равновесия между симпатической и парасимпатической нервными системами является основным патогенетическим фактором ряда заболеваний внутренних органов.

Допустим, что действительно между взаимодействием СНС и ПНС существует равновесие, то в связи с этим возникает вопрос: каковы механизмы, которые его изменяют? Если же оно возникло, то, с одной, — важно установить, как долго оно сохраняется, с другой стороны, какие силы и факторы его изменяют, если в этом возникла необходимость. Решение этого вопроса находится в тесной связи с пониманием существа регуляции физиологических процессов. Это является особенно необходимым, так как если бы наступало равновесие между физиологическими функциями, то это граничило бы с прекращением жизни.

Функциональные пробы. В клинической практике для решения вопроса о состоянии любой функции применяются различные пробы, которые получили общее название функциональных проб. Суть их состоит в том, что изучается изменение деятельности того или иного органа при избирательном и направленном воздействии на него. По изменению соответствующей реакции делают вывод о состоянии исследуемой функции. Например, при дозированном физическом упражнении исследуют пульс, измеряют артериальное давление или записывают электрокардиограмму. Их изменения указывают на соответствующее функциональное состояние сердца, что служит основанием для рекомендации необходимых лечебных мероприятий, восстанавливающих нормальную деятельность сердца.

Медицинская практика в настоящее время располагает колоссальным количеством функциональных проб, которые дают возможность выявить не только нарушение функ-

ции того или иного органа, но и резервные возможности исследуемой функции.

Аналогично этому существует ряд функциональных проб и для вегетативной нервной системы. Особенно большое распространение получило введение различных фармакологических препаратов, оказывающих специфическое действие на функцию симпатической или парасимпатической нервной системы. К таким веществам относятся норадrenalин, активирующий симпатическую нервную систему, ипсулин или карбохолин, активирующие парасимпатическую нервную систему. Введение этих веществ дает возможность выявить функциональное состояние симпатической или парасимпатической нервной системы.

Наиболее излюбленными реакциями служат артериальное давление, пульс, размер зрачка. По их реакциям делают вывод о симпатико- или ваготонии.

Усиление активности симпатической нервной системы сопровождается повышением частоты пульса, артериального давления, расширением зрачка, сухостью кожи, некоторым сужением сосудов кожи, появлением бледности.

Повышение активности парасимпатической нервной системы сопровождается снижением пульса, артериального давления, сужением зрачка, обильным жидким слюноотечением, повышением потливости. Здесь приведены наиболее типичные изменения.

Как следует из данных табл. 1, реагирует на изменение функционального состояния вся вегетативная нервная система, но отдельные функции могут реагировать с разной интенсивностью.

Считается, что при выявлении регуляторного влияния этих отделов вегетативной нервной системы необходимо учитывать не равновесие между ними, а взаимодействие, что нами было установлено еще в 1930—1934 гг. Например, учащение пульса как индикатора повышения активности симпатической нервной системы может зависеть не только от повышения активности симпатической нервной системы, но и от понижения активности парасимпатической нервной системы. Точно так же замедление пульса может зависеть не только от повышения активности парасимпатической нервной системы, но и от понижения активности симпатической нервной системы.

Таким образом, представление о равновесии между активностью симпатической и парасимпатической нерв-

ных систем не отражает существа физиологии вегетативной нервной системы. Следует подчеркнуть, что между точно установленной интенсивностью каждого из отделов вегетативной нервной системы существует очень много различных переходных форм. В их основе может быть не только усиление или ослабление регулирующего влияния, но и извращенное действие, что иногда связывается с реакцией на влияние медиаторов.

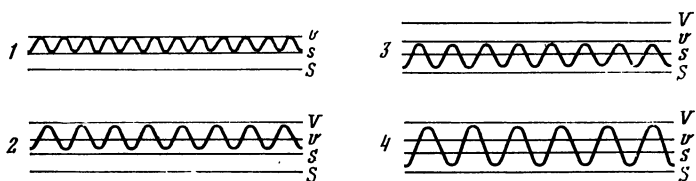


Рис. 3. Схематическое изображение взаимоотношения между симпатической (S) и парасимпатической (V) нервными системами

1 — нормальное взаимоотношение между s и v ;
2 — повышение активности парасимпатической (V) нервной системы;
3 — повышение активности симпатической (S) нервной системы;
4 — амфотонические реакции симпатической (S) и парасимпатической (V) нервных систем. Одновременное повышение их активности (по Аствацатурову, 1935)

Общую характеристику переходных состояний отделов вегетативной нервной системы уже давно представил М. И. Аствацатуров [1935]. На рис. 3 демонстрируются некоторые переходные формы активности симпатической и парасимпатической нервных систем. Следует иметь в виду, что могут быть различные варианты взаимоотношения между активностью симпатической и парасимпатической нервных систем.

Ганглии и химическая передача возбуждения в них имеют значение для полной характеристики всей вегетативной нервной системы.

В строении вегетативной нервной системы есть одна особенность. Она состоит в том, что нервы вегетативной нервной системы состоят из нервного проводника, нервного узла (ганглия) и еще одного нервного проводника, подходящего к органу.

Нерв, подходящий к ганглию (нервному узлу), получил название преганглионарного (т. е. предузлового). Следующей структурой является нервный узел (ганглий), в котором находятся окончания (синапсы) преганглионар-

ного нерва, а из ганглия выходит нервное волокно, которое получило название постганглионарного нерва, достигающее соответствующего органа.

Наряду с развитием исследования роли медиаторов в действии нервов возникла проблема выяснения, в какой мере участвуют медиаторы, в частности ацетилхолин и норадреналин, в функции симпатического ганглия.

После длительных и скрупулезных исследований советский физиолог В. С. Шевелева [1945] точно решила этот вопрос. Путем тщательных и очень тонких исследований она установила, что преганглионарный симпатический нерв верхнего шейного симпатического ганглия состоит из нескольких пучков. При этом раздражение одного пучка ведет к выделению медиатора ацетилхолина, который возбуждает симпатический ганглий, а раздражение другого — к освобождению симпатина, который угнетает функцию ганглия. Эти исследования имеют важное значение не только для физиологии симпатического ганглия, но также имеют определенное значение и для понимания роли медиаторов в деятельности мозга. Это основано на том представлении, что симпатические ганглии являются до некоторой степени образованиями, аналогичными нейронам мозга.

Таким образом, эксперименты В. С. Шевелевой [1945] показали, что ацетилхолин оказывает стимулирующее влияние на симпатический нейрон, а адреналин его угнетает. Эти факты помогают понять и действие этих медиаторов при их введении непосредственно в мозг.

Заключение. Несмотря на почти двухвековое изучение вегетативной нервной системы, только сравнительно недавно возник вопрос о ее физиологическом значении. Не случайно известный французский клиницист-патолог физиолог Лерисш [1961] ставил такой вопрос: «... для чего же существует вегетативная нервная система, если не считать ее влияния на тонус сосудов и на сокращение потовых желез? Каково ее место в физиологической деятельности организма?» В такой постановке вопроса и кроется ответ. Один автор может ограничивать значение вегетативной нервной системы для сосудов, другой — для желез, третий — для глаза и т. д. и т. п. Отсюда следует, что ответ на вопрос, поставленный Лерисшем, требует несколько распространенного определения значения вегетативной нервной системы.

Выше уже обращалось внимание, что воздействие внешней среды на органы чувств активизирует кору голов-

ного мозга, влияющего на вегетативные центры. В конечном счете почти двухвековое изучение вегетативной нервной системы может быть основанием для следующего определения: *вегетативная нервная система — это тот раздел центральной и эфферентной периферической нервной систем, который регулирует все физиологические процессы внутренней жизни животного организма. Эта регуляторная деятельность является существенным фактором, обеспечивающим необходимое функциональное состояние тех физиологических процессов, которые в данный момент участвуют в реализации деятельности, вытекающей из воздействия внешней среды.* Такие процессы могут быть энергетическими, метаболическими и функциональными и необходимы для выполнения данной ответной реакции организма именно в данный момент, например одни процессы необходимы при убежении от погони, другие — во время питания, третьи — в состоянии отдыха и т. д.

Обращаясь к характеристике взаимоотношения коры головного мозга и вегетативной нервной системы, следует отметить, что нужно точно представлять взаимоотношение между внешней средой, органами чувств, корой головного мозга, который является распорядителем всех процессов животного организма (по выражению И. П. Павлова) и самой вегетативной нервной системой.

Важно установить, какими физиологическими процессами сопровождается взаимодействие между симпатической и парасимпатической нервными системами. Возникает вопрос: каким образом снимается активация симпатической или парасимпатической системы и заменяется их торможением? Один из основных вопросов регуляции — это то, как совершается приспособление адекватно к изменяющимся физиологическим условиям в соответствии с данным изменением внешней среды? Еще в 1939 г. нами было установлено, что «всякий физиологический процесс в своем развитии создает условия и факторы, которые способствуют одновременно торможению этого же процесса и развитию противоположных процессов. Эти факторы могут быть физическими, физико-химическими, химическими, гормональными и нейрогуморальными» [Росин, 1939, с. 266]. Переводя это на современную терминологию кибернетического регулирования, следует принять, что указанные представления выдвигают необходимость установить те физиологические механизмы, которые реализуют обратную связь, характеристика которой

фактически возникла в классической физиологии и имела реципрокными отношениями.

Выявление механизмов обратной связи в деятельности вегетативной нервной системы, и в частности во взаимодействии симпатической и парасимпатической нервных систем, является, по существу, одним из основных факторов регуляции физиологических процессов, что и является предметом изложения в следующих разделах книги.

«ТЕМНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ»

Возникновение рефлекторных влияний со стороны внутренних органов впервые установил Гольц в 1863 г. Он показал, что раздражение желудка поколачиванием брюшной стенки лягушки вызывает остановку сердца. Почти в то же время И. М. Сеченов [1866] обратил внимание на «неопределенные темные ощущения», которые сопровождают акты, совершающиеся в полостных органах груди и живота. Наряду с этим он отметил, что изучение данных вопросов чрезвычайно трудно и удовлетворительное их решение принадлежит будущему.

Предвидение И. М. Сеченова свершилось в наши дни. Теоретическое и экспериментальное разрешение этой проблемы — заслуга академиков К. М. Быкова, В. Н. Черниговского, И. А. Булыгина. Они показали, что своего рода генераторами этих «темных ощущений» являются все внутренние органы.

В. Н. Черниговский установил, что интероцепторы — это рецепторы, т. е. нервные элементы, воспринимающие раздражения внутренних органов: пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, лимфатической системы, дыхательного аппарата, желез внутренней секреции, внутренних половых органов, органов выделения, красного костного мозга, вестибулярного аппарата, двигательного аппарата (скелетной мускулатуры и костного аппарата).

Основная функция интероцепторов состоит в центростремительной передаче импульсов от периферии к центрам.

В колоссальном количестве экспериментальных исследований изучено регуляторное влияние интероцепторов на деятельность сердечно-сосудистой системы, дыхания, системы крови и двигательного аппарата и пищевого поведения животных.

Во время ленинградской блокады наблюдались случаи,

когда после длительного голода человек принимал сразу большое количество пищи, но это все же не спасало его. При патологоанатомическом вскрытии обнаруживалась почти вся непереваренная пища. Эти наблюдения напомнили наши (1921 г.) старые опыты, в которых было установлено, что у длительно голодавших лягушек, потерявших около 50% веса, возбудимость сердечного блуждающего нерва была резко снижена. Возможно, что описанные изменения у голодающих во время ленинградской блокады также связаны с резким понижением активности блуждающего нерва, что проявилось, по всей вероятности, и в понижении секреторной функции желудка.

Точно так и интерорецепторные раздражения, идущие от голодного желудка, вызывают ряд эмоциональных реакций, которые с изумительной точностью описали Даниил Гранин и Алексей Адамович (Новый мир, 1981, № 11, с. 137). Они приводят слова из дневника А. Дымова, который погиб во время блокады. Он писал, обращаясь к желудку: «Я ежеминутно ощущаю власть, ваш гнет. Ваше вмешательство в мои внутренние дела... Не надо меня мучить... откажитесь от своей роли диктатора». И заканчивает он свое обращение так: «Господин желудок — хам и мещанин, он не поймет и не откажется от своей власти надо мной». Так писал Дымов в дневнике, в котором, по словам его жены Л. В. Шенгелидзе, «не было никаких поमारок и переделок».

Это образное описание физиологической реакции интерорецепторных раздражителей, художественное изображение роли «желудка» в создании психического фона.

Возвращаясь к физиологической характеристике интероцепции, следует подчеркнуть, что на основании многочисленных исследований установлено, что имеются: 1) механорецепторы, или барорецепторы, воспринимающие изменения давления на соответствующие рецепторы; 2) хеморецепторы, которые реагируют на изменение химического состава и физико-химических свойств внутренней интимной среды клеток и органов; 3) терморецепторы, которые реагируют на изменение температуры внутренней среды; 4) осморецепторы проявляют свое действие при гипо- или гипертонических изменениях внутренней среды.

В качестве примера приводим исследование (рис. 4), при котором установлено, что повышение давления в правом и левом сердце ведет к замедлению пульса и общему снижению артериального давления.

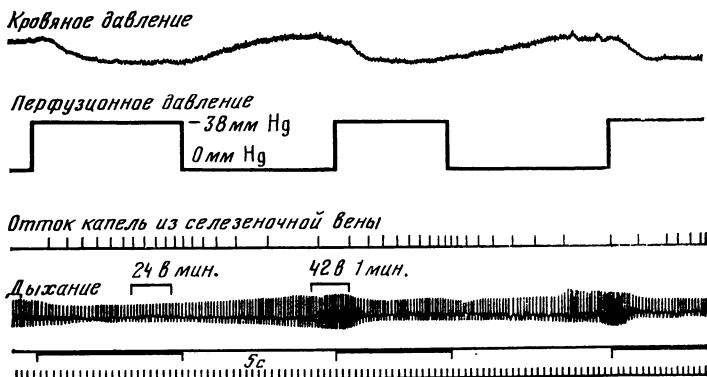


Рис. 4. Рефлекторное падение и повышение артериального давления и изменение частоты и амплитуды дыхания при колебаниях давления в сосудах перфузируемого кишечника (по В. Н. Черниговскому, 1960)

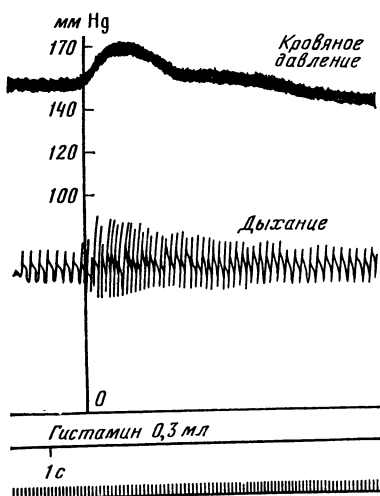


Рис. 5. Рефлекторное повышение артериального давления и усиление дыхания при введении гистамина в сосуды желудка (по В. Н. Черниговскому, 1960)

Из рис. 4 видно, что при понижении перфузионного давления с 38 до 0 мм рт. ст. повышается артериальное давление, учащается и усиливается дыхание, замедляется отток капель из селезеночной вены, что связано с сужением сосудов селезенки. Точно так же отмечено, что повышение давления в сосудах кишечника сопровождается расширением сосудов селезенки и в ряде внутренних органов [Черниговский, 1960, с. 31].

Особый интерес представляет раздражение хеморецепторов. Многочисленными исследованиями установлено, что внутривенное введение гистамина вызывает падение

артериального давления, но если изолированно в сосуды желудка ввести гистамин, то он вызывает не падение артериального давления и ослабление дыхания, а повышение артериального давления и усиление дыхания, что показано на рис. 5.

Аналогичное действие (повышение артериального давления) оказывают ацетилхолин, никотин, хлористый калий, т. е. типичные холиномиметики, которые при введении в общую циркуляцию (внутривенно) вызывают понижение артериального давления и брадикардию (замедление пульса). Такое противоположное действие холиномиметиков имеет очень важное значение для общей регуляции физиологических процессов, что будет нами рассмотрено в дальнейшем (см. с. 102).

Аналогичное в основном влияние оказывает и раздражение других интерорецепторов на ряд физиологических процессов. Кроме того, эти исследования показывают значение интерорецепторов в общей регуляции физиологических процессов.

В связи с исследованием всей проблемы интероцепции возникает вопрос: в какой мере интероцептивная стимуляция в одном органе оказывает влияние на другие функции? Речь идет об адресе получателя, посланного импульса. Наряду с этим возникает также вопрос о центральном пункте центростремительного импульса. Изучение центрального пункта, безусловно, имеет также большое практическое значение, особенно в отношении развития и симптоматики ряда заболеваний. Например, в клипической практике приходится наблюдать, когда патологический процесс в желудочно-кишечном тракте сопровождается и определенной симптоматикой со стороны сердца. Отсюда следует, что проблема интероцепции имеет существенное значение и для выявления определенных механизмов, принимающих участие в регуляции физиологических процессов.

Эта проблема была очень детально изучена советским физиологом академиком В. Н. Черниговским и его школой. Они установили, что одним из наиболее важных проводников афферентной (т. е. центростремительной) сигнализации внутренних органов являются блуждающий и симпатический нервы.

Рядом исследований установлена локализация в мозге зон, в которых регистрируется ответ на стимуляцию этих нервов. Основные результаты данных исследований представлены в монографии С. С. Мусяцкого и В. Н. Чер-

Схема 1

Проведение висцеральных сигналов по лемнисковой (слева) и экстралемнисковой системам (справа)

<i>Спинной мозг</i>	
Задние столбы	Переднелатеральный, спинно-таламический тракт
<i>Продолговатый мозг</i>	
Ядро блуждающего нерва, клиновидное и нежное ядро	Гигантоклеточное, вентральное, ретикулярное, мелкоклеточное ядра, коллатерали лемнисковой системы
<i>Средний мозг</i>	
Медиальные лемниски	Ретикулярная формация коллатерали лемнисковой системы
<i>Промежуточный мозг</i>	
Таламус: вентральное заднелатеральное ядро; вентральное заднемедиальное ядро	Таламус: ядра — средней линии, ретикулярное, переднее вентральное, дорсальное, медиальное, паравентрикулярное. Гипоталамус. Субталамус
<i>Кора головного мозга</i>	
I и II соматосенсорные области; супрасильвиевая передняя извилина	Ассоциативная область теменной доли мозга; маргинальная и супрасильвиевая, медиальная извилины

ниговского [1973, с. 217] в схеме 1 проводящих путей висцеральных сигналов к первичным областям коры головного мозга.

Эта схема, как и всякая схема, до некоторой степени упрощена. Все же она дает довольно точные представления о возможных путях проведения импульсов с рецепторов внутренних органов к коре головного мозга. Следует также отметить, что в схеме приведены только наиболее известные структуры мозга. Таким образом, здесь показаны те из рефлекторных зон, которые являются существенным фактором генерации «темных ощущений».

Наряду с этим имеет большое значение изучение механизмов этих рефлекторных реакций, в развитии которых участвуют ганглии вегетативной нервной системы. Они определяют афферентное звено interoцептивных рефлексов. Этот вопрос изучается академиком И. А. Булыгиным и его школой,

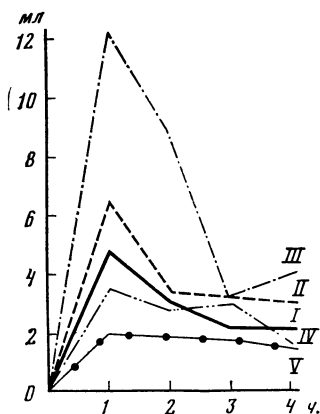


Рис. 6. Влияние растяжения желудка собаки на спонтанное желчеотделение

I — контроль (средние данные);
 II — при слабом растяжении (100 мл);
 III — при среднем растяжении (250 мл);
 IV — при сильном растяжении (500 мл);
 V — при очень сильном растяжении (700 мл)
 (по И. А. Булыгину, 1971)

Решение этих вопросов приходится в большой зависимости от определения морфологических структур афферентного звена этих рефлексов. Уже очень давно Н. Соковнин (1870 г.) и А. С. Догель (1896 г.)

показали, что существуют истинные вегетативные рефлекссы, которые замыкаются в вегетативных ганглиях. Эти представления не разделялись рядом авторов. Противники наличия вегетативных рефлекссов отрицали существование специальных вегетативных рефлекссов и полагали, что они не отличаются от обычных спинно-мозговых рефлекссов.

Многочисленными исследованиями И. А. Булыгина и его школы [Булыгин, 1971] подтверждена гипотеза Соковнина и Догеля. Было показано существование «особенностей афферентно-восходящего звена интероцептивных рефлекссов» (с. 4) и их тесная связь с вегетативными ганглиями. Таким образом, исследования И. А. Булыгина доказали важную роль вегетативных ганглиев в афферентной иннервации внутренних органов и сосудов.

Не имея возможности привести результаты многих экспериментальных данных И. А. Булыгина, приводим только один пример влияния растяжения желудка на спонтанное отделение желчи (рис. 6) по данным В. А. Сонкиной [1956]. Из рисунка видно, что слабое растяжение желудка (100–250 мл) усиливает спонтанное желчеобразование. Усиление же давления (500–700 мл) вызывает угнетение желчеобразования. Этот опыт демонстрирует адаптационное влияние рецепторов желудка на образование желчи в печени, отстоящей сравнительно «далеко» от желудка. На основании аналогичных экспериментов И. А. Булыгин делает следующий интересный вывод. На основе изучения механизмов периферических рефлекссов желудочно-кишечного тракта следует считать, что они замыкаются на различных уровнях: в интраму-

ральных, превертебральных и паравертебральных ганглиях [Булыгин, 1971, с. 96]. Многочисленные исследования И. А. Булыгина представляют большой интерес для понимания механизмов развития «темных ощущений».

Трудами И. А. Булыгина, В. Н. Черниговского и их школ представлен большой и многогранный экспериментальный материал для понимания очень старой проблемы «темных ощущений». Их исследования устанавливают ряд физиологических механизмов, имеющих не только теоретическое, но и важное практическое значение для клинической практики. Они могут оказаться полезными в выборе средств и путей борьбы с заболеваниями, имеющими в своей основе «темные ощущения» внутренних органов.

СОСУДИСТЫЕ РЕФЛЕКСОГЕННЫЕ ЗОНЫ

Сосудистые рефлексогенные зоны, по существу, являются одним из разделов физиологии интероцепторов. Их изучение началось задолго до создания проблемы интероцепции.

Наблюдения за тем, что все сосуды оплетены веточками различных нервов, послужило основанием для изучения роли этих нервных стволиков. В первую очередь многими физиологами изучались сосудистые реакции при электрическом раздражении различных нервов или же при их перерезке. Особенно интенсивно изучалось влияние блуждающего и симпатического нервов. Это было в значительной мере связано с открытием их роли в регуляции деятельности сердца. В 60—70 годах прошлого века их изучение было особенно интенсивным.

Депрессорный нерв (кардиоаортальная зона)

При систематическом изучении ветвей блуждающего нерва немецкий физиолог Людвиг в содружестве с профессором Медико-хирургической академии в Петербурге Ционом в 1866 г. установили, что раздражение одной из ветвей блуждающего нерва вызывает снижение артериального давления без замедления пульса. Эту ветвь они называли депрессорным нервом. При дальнейшем изучении депрессорного нерва определено, что он является центро-стремительным нервом, а рецепторы, воспринимающие раздражение, находятся в дуге аорты.

Рядом исследований установлено, что депрессорный нерв имеется у многих животных: кошки, собаки, кролика, лошади, свиньи, морской свинки, муфлона, лисы, льва, человека, у холоднокровных: черепахи, лягушки, крокодила, щуки.

У подавляющего большинства животных раздражение центрального конца депрессорного нерва вызывает снижение артериального давления в результате расширения сосудов. При детальном изучении функции депрессорного нерва было показано, что он возбуждается при повышении артериального давления в дуге аорты, импульсы передаются к нервным центрам, возбуждение которых ведет к снижению артериального давления.

Во времена Людвига и Циона считалось, что снижение артериального давления может зависеть не только от активации сосудорасширяющих центров, но и от угнетения сосудодвигательного центра. При дальнейшем углубленном исследовании было доказано, что центростремительные импульсы по депрессорному нерву передаются к центру блуждающего нерва.

При изучении функции депрессорного нерва впервые было установлено наличие защитного механизма. Цион в 1873 г., описывая значение депрессорного нерва, отмечал, что он является как бы предохранительным клапаном для сердца, подобно тому как у обыкновенных паровых машин есть предохранительные клапаны, дающие при увеличении давления свободный выход пару из котла. Если давление крови в сердце переходит известные пределы, то раздражение тотчас удаляет это увеличенное давление, парализуя все сосудодвигательные нервы и расширяя таким образом сосуды. Нарушение этой защитной функции против повышенного артериального давления является одним из существенных факторов развития гипертонической болезни и других сосудистых заболеваний.

Синокаротидная зона

Прошло более полувека после открытия функции депрессорного нерва и его депрессорного (снижающего) влияния на артериальное давление. Совершенно случайно была открыта новая рефлексогенная зона, которая получила название синокаротидной рефлексогенной зоны. Своеобразная судьба выпала на ее долю.

С незапамятных времен анатомы описывали своего рода утолщение в виде небольшого вздутия у места раз-

ветвления общей сонной артерии на наружную и внутреннюю ветви. Эмбриологи установили, что это вздутие связано с жаберными дугами, которые имеются только в эмбриональном состоянии у теплокровных животных. После рождения дуги исчезают. Эта находка послужила основанием, чтобы считать, что указанное выпячивание является рудиментарным образованием.

Помог случай, и внимание физиологов, фармакологов и клиницистов было привлечено к этому участку, теперь уже навсегда. История открытия синокаротидной зоны чрезвычайно поучительна, она связана с феноменом Чермака.

Иоганн Чермак в 1885 г. показал, что при сдавливании шеи в области угла нижней челюсти наступает замедление пульса, зачастую резко выраженное. Он считал, что такая реакция развивается в результате «прямого, механического раздражения давлением на ствол блуждающего нерва», хотя и обратил внимание, что в месте давления *«ощущается круглая пульсирующая припухлость»* (курсив мой.— Я. Р.). Эта находка Чермака вошла в фонд диагностических приемов под названием рефлекса Чермака для характеристики функционального состояния парасимпатической нервной системы. Рефлекс Чермака применяется и в наши дни, но уже под иным названием и другим диагностическим значением.

Изменение отношения к рефлексу Чермака связано со следующим наблюдением клинициста-патофизиолога Геринга. Однажды он обследовал старую женщину, у которой даже легкое прикосновение пальцев к коже, в области вызывания рефлекса Чермака, вызывало резкое замедление пульса. Геринг не отнесся к этому случаю трафаретно и засомневался, что эта реакция относится к резкому возбуждению парасимпатической нервной системы. Случай навел его на мысль, что вряд ли возможно, чтобы такое легкое давление на ствол блуждающего нерва, да еще через кожу, способно было бы вызвать такую сильную реакцию. В конечном счете у Геринга возникло намерение экспериментально исследовать механическую возбудимость блуждающего нерва у теплокровных. Такие опыты были начаты в 1914 г., но первая мировая война помешала их продолжению. Только в 1919 г. Геринг имел возможность продолжить свои опыты. 16 октября 1919 г. он сделал доклад на эту тему, а в 1920 г. в Мюнхенском медицинском журнале опубликовал краткий реферат под названием «Об опытах сдавления гортани».

Специальными, тщательными экспериментами было показано, что любое механическое раздражение ствола блуждающего нерва не вызывает ни замедления сердечного ритма, ни изменения артериального давления. Тщательные послойные исследования области рефлекса Чермака дали возможность Герингу установить, что брадикардия вызывается сдавлением расширения в области разветвления общей сонной артерии на внутреннюю и наружную ветви сонной артерии. Таким образом, закончилась легенда о механическом раздражении блуждающего нерва в рефлексе Чермака.

Это выпячивание получило название «Sinus caroticus», а область — синокаротидной рефлексогенной зоны.

При гистологическом изучении этой зоны установлено, что в области разветвления находятся нервные клетки (рецепторы), от которых отходит тонкий нервный ствол, передающий импульсы в продолговатый мозг. Этот нерв получил название нерва Геринга, в честь ученого, открывшего его и впервые описавшего значение Sinus caroticus в регуляции функции сердечно-сосудистой системы.

Глубокое изучение физиологии сосудистой рефлексогенной зоны произвел бельгийский фармаколог Гейманс, за что ему было присвоено звание лауреата Нобелевской премии.

Поучительна приведенная выше история открытия синокаротидной рефлексогенной зоны. Если бы Геринг прошел мимо необычной интенсивности рефлекса Чермака, возможно, что до сих пор считалось бы достоверным, что рефлекс Чермака вызывается сдавлением ствола блуждающего нерва. Эта история учит нас, что нельзя игнорировать так называемые отклонения от «нормальных» данных эксперимента, от своего рода необычных результатов.

В настоящее время физиология этой области очень глубоко и детально изучается. Из колоссального количества исследований считаем необходимым остановиться на основных.

Аналогично тому что было установлено при исследовании депрессорного нерва, было тщательно изучено значение изменения механического раздражения этой зоны.

В первую очередь исследовано влияние понижения давления в этой зоне путем зажатия обеих общих сонных артерий. При этом кровь не поступает в область каротидного синуса и давление на него резко понижается. При

этом оказалось, что развивается резкая прессорная реакция, т. е. артериальное давление резко повышается (рис. 7).

Поскольку двустороннее зажатие общих сонных артерий ведет к резкому снижению кровоснабжения мозга, то можно было предположить, что отмеченное повышение артериального давления, возможно, зависит от развития асфиксии вследствие нарушения кровоснабжения мозга, а не от снижения давления в области каротидного синуса.

Для устранения этого возражения проведена специальная серия экспериментов. После того как у собаки (см. рис. 7, А, Б) зажали обе сонные артерии, наступило резкое повышение артериального давления (с 180 до 280 мм рт. ст.) (см. рис. 7, Б), при снятии одного зажима (см. рис. 7, Б, б) давление снизилось с 280 до 210 мм рт. ст. при снятии второго зажима (см. рис. 7, Б, С) оно снизилось до исходной величины — 180 мм рт. ст. В этом опыте показано, что животное реагирует нормально и что зажатие обеих сонных артерий вызывает резкую прессорную реакцию. Затем у этой же собаки была произведена денервация обеих синокаротидных зон, в результате оказалось, что зажатие обеих сонных артерий вызывает уже не повышение артериального давления, а даже небольшое снижение (рис. 8), снятие же второго зажима не изменило артериальное давление.

Таким образом, описанный опыт (см. рис. 7) убедительно показывает, что снижение давления в области синокаротидной зоны ведет к развитию прессорной реакции, т. е. повышению артериального давления.

Если же вызвать искусственным путем повышение давления в области наружной сонной артерии (рис. 9), то развивается значительное снижение артериального давления и замедление пульса.

Из рис. 7, 8, 9 видно, что повышение давления в области синуса ведет к снижению артериального давления и замедлению пульса. Зажатие наружной сонной артерии повышает давление у места разветвления общей сонной артерии, т. е. в области СРЗ, что вызывает падение артериального давления и замедление пульса.

В связи с этими экспериментальными исследованиями представляет большой интерес случай, описанный академиком АМН СССР Ф. Г. Угловым. Он наблюдал, что однажды во время операции при зажатии наружной сонной артерии внезапно наступила смерть больного. По-видимо-

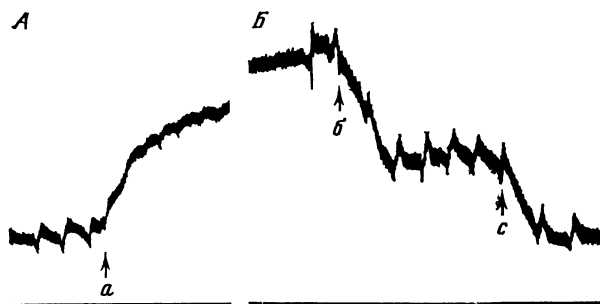


Рис. 7. Влияние зажатия обеих сонных артерий на повышение артериального давления у собаки

А — начало (а) зажатия; Б — конец зажатия обеих сонных артерий: б — снятие зажима с одной артерии, с — снятие зажима с другой артерии (по Геймансу, 1929)

Рис. 8. Влияние денервации сосудистых рефлексогенных зон на артериальное давление (продолжение опыта, см. рис. 7)

После денервации зажатие обеих (б) общих сонных артерий не изменяет артериального давления (по Геймансу, 1929)

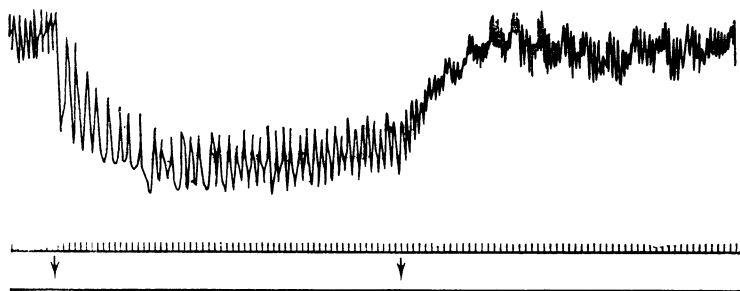
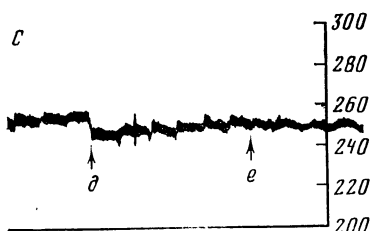


Рис. 9. Снижение артериального давления и замедление сердечного ритма при зажатии наружной сонной артерии

Первая стрелка — наложение зажима; вторая стрелка — снятие зажима (по Герингу, 1927)

му, трагический исход был связан с высокой лабильностью центра блуждающего нерва, что напоминает случай, описанный Герингом в 1927 г., который послужил основанием для открытия функции синокаротидной рефлексогенной зоны. В качестве профилактического мероприятия можно рекомендовать предварительное смазывание синокаротидной зоны новокаином.

Сопоставляя функцию синокаротидной зоны с указанными выше функциями депрессорного нерва, следует отметить полную идентичность реакции организма на изменение давления как в кардиоаортальной (депрессорный нерв), так и в синокаротидной зоне. Следует отметить, что повышение давления внутри этих зон ведет к снижению артериального давления, а понижение — к развитию общей прессорной реакции, т. е. к повышению артериального давления.

При описании этого пути регуляции в соответствии с кибернетическими представлениями его следует характеризовать как обратную связь, что равносильно реципрокной реакции.

Очень часто в литературе встречаются термины «отрицательная» и «положительная обратная связь». Мне представляется, что эпитеты «отрицательная» и «положительная» неприемлемы при характеристике физиологических механизмов регуляции. Например, разве правильно считать, что снижение артериального давления в ответ на повышенное давление в области синокаротидной зоны является отрицательной реакцией? Точно так же не всегда повышение давления является положительным фактором. Аналогичных примеров можно привести очень много. Из этого следует, что применение эпитетов «отрицательная» и «положительная» обратная связь при характеристике физиологической регуляции неправомерно, необходимо при этом точно характеризовать конкретное изменение физиологического процесса, а не указывать только «отрицательная» или «положительная» реакция. Правильнее является указание, например: 1) активация это или угнетение того или иного фермента; 2) повышение или угнетение секреции; 3) расщепление или синтез того или иного ингредиента метаболизма и т. п. Отсюда следует, что точная характеристика направления процесса дает представление и о сущности физиологической реакции.

Нам представляется, что это важно не только в связи с уточнением терминологии. Оно устраняет и некоторую

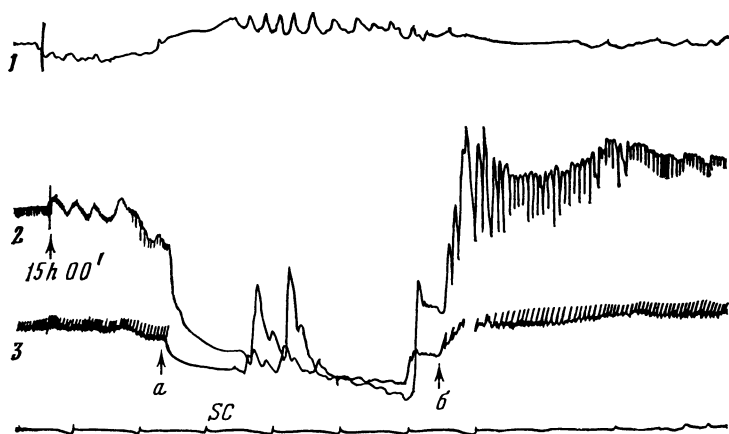


Рис. 10. Влияние раздражения сосудистых рефлексогенных зон на артериальное давление, движение кишечника

1 — движения кишечника; 2 — артериальное давление, записанное ртутным манометром; 3 — то же, записанное тонометром: а — начало; б — конец раздражения (по Я. А. Росину, Д. Скулову, А. Багирову, 1936)

путаницу в характеристике направления и сущности регуляции физиологической функции.

Таким образом, функция как депрессорного нерва, так и синокаротидной зоны оказывает регулирующее влияние на высоту артериального давления и пульса и, по существу, способствует сохранению относительного постоянства функции сердечно-сосудистой системы. Нарушение же любого звена этого сложного механизма регуляции является, по-видимому, одним из существенных факторов развития патологии сердечно-сосудистой системы, и в частности гипертонической болезни.

Широкое и многообразное влияние сосудистых рефлексогенных зон на сердечно-сосудистую систему выдвигает вопрос: проявляется это влияние только на функцию сердца и сосудов или же в реакцию, возможно, вовлекаются и другие функции? Такое предположение вполне закономерно, поскольку влияние вегетативных центров не только сказывается на одной функции, но и иррадирует и на другие процессы, которые находятся под регулирующим влиянием вегетативной нервной системы. Экспериментальная проверка этого предположения оказалась весьма эффективной.

Еще в конце прошлого века было установлено, что раздражение центрального конца депрессорного нерва оказывает значительное влияние на дыхание. Точно так же Гейманс убедительно показал, что каротидный синус влияет и на дыхательный центр.

Раздражение депрессорного нерва усиливает перистальтику кишечника. Нами было показано, что такая реакция развивается и при раздражении каротидного синуса (рис. 10).

Из рисунка видно, что наряду со снижением артериального давления повышается перистальтика и тонус кишечника. Румынский клиницист Даниэлополу наблюдал такие результаты в клинической практике.

Многими исследованиями показано, что раздражение каротидного синуса вызывает расширение сосудов селезенки, печени, сокращение мочевого пузыря. Двустороннее зажатие сонных артерий вызывает прессорную реакцию, ведет к развитию усиления мочеотделения. Раздражение каротидного синуса ведет к понижению тонуса скелетных мышц.

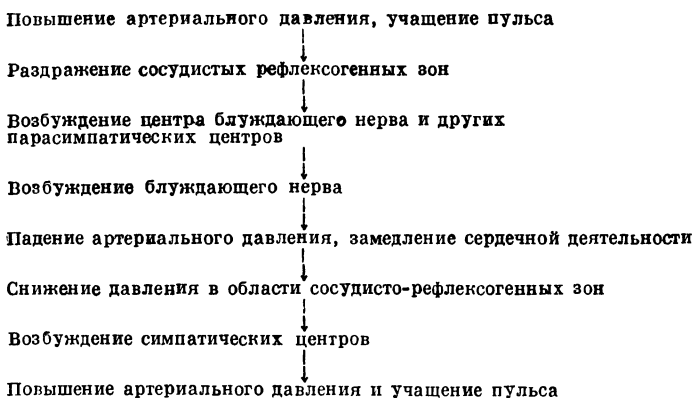
Повышение давления в области каротидного синуса вызывает сужение зрачка, что соответствует активации парасимпатической нервной системы, а снижение раздражения каротидного синуса — расширение зрачка, что соответствует активации симпатической нервной системы.

Очень интересные исследования проведены в отношении регуляции функции желез внутренней секреции. Понижение давления в области сосудистых рефлексогенных зон (СРЗ) ведет к усилению секреции адреналина, тироксина и уменьшению образования инсулина. Эти реакции соответствуют активации симпатической нервной системы.

Повышение же давления в области СРЗ вызывает усиление образования инсулина и уменьшение адреналина и тироксина, что соответствует активации парасимпатической нервной системы.

Краткий перечень физиологических реакций, которые изменяются под влиянием кардиоаортальной и синокаротидной рефлексогенных зон, дает основание считать, что все физиологические процессы, которые находятся под регулирующим влиянием вегетативной нервной системы, также регулируются функцией сосудистых рефлексогенных зон. Схематически это взаимодействие можно представить следующим образом. Допустим, что организм находится под воздействием внешней среды, которое сопровождается повышением артериального давления и

учащением пульса. Для восстановления нормальных величин артериального давления в организме развивается следующий адаптационный процесс:



Из этой схемы видно, что в определенные моменты наступает различное функциональное состояние вегетативной нервной системы, которое в определенной мере зависит от реакции сосудистых рефлексогенных зон.

Характерно то, что становление нормальных условий связано с довольно быстрой сменой возбуждения симпатической и парасимпатической нервных систем.

Следует иметь в виду, что в этой схеме представлены только основные узловые этапы, между тем в естественных условиях возникает и исчезает множество различных факторов, которые, с одной стороны, определяют функциональное состояние разных структур вегетативной нервной системы, и с другой — поддерживают адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды.

Регуляторная функция депрессорного нерва и синокаротидной зоны может быть схематически изображена следующим образом: в случае повышенного артериального давления наступает раздражение рецепторов депрессорного нерва и нерва Геринга, что активирует сосудорасширяющие центры в мозге и ведет к возбуждению блуждающего нерва и других сосудорасширяющих нервов, в результате понижается артериальное давление и восстанавливается его нормальная величина. Из этого видно, какое важное регулирующее значение имеет функция депрессорного нерва и синокаротидной зоны. Физиологи уже давно называют это влияние реципрокным (от фр. *reciproque* — взаимный, обратный). Таков механизм

регуляции многих физиологических процессов в поддержании относительного постоянства физиологических функций.

Представленный выше материал демонстративно показывает один из узловых процессов регуляции, в основе которого лежит динамическая, сравнительно быстрая смена одной активности отделов вегетативной нервной системы на другую. Происходит постоянная и непрерывная смена одного состояния на другое, в основном противоположное. Это и является, безусловно, одним из основных процессов физиологического регулирования оптимальных физиологических норм.

Таким образом, представленный материал показывает, что функция сосудисто-рефлексогенной зоны является одним из важных факторов регуляции физиологических процессов.

До последнего времени сосудистые рефлексогенные зоны (СРЗ) ограничились только двумя областями — синокаротидной и сердечно-аортальной. В первой афферентным нервом служил нерв Геринга и депрессорный нерв. Сравнительно недавно исследованиями Винтера и Нийдзима [1970] установлено наличие барорецепторов и в надпочечниках. Исследования показали, что повышение артериального давления при введении эпинефрина сопровождается некоторым уменьшением частоты разрядов нервной веточки, идущей к надпочечникам. Изменение частоты разрядов находится в тесной связи с изменением артериального давления. Авторы предполагают, что барорецепторы образуют часть афферентной дуги в рефлекторной системе, участвующей в регуляции кровотока. На основании этих исследований не исключается возможность, что и барорецепторы участвуют в общей регуляции физиологических процессов.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Истоки физиологической регуляции находятся в тесной связи со значением разных отделов нервной системы в регуляции функций. Однако неустанная мысль исследователей уже на очень ранних этапах развития физиологии, хотя и очень робко и с большой долей фантазии, уже обращалась к значению в регуляции физиологических процессов разного рода веществ, которые входят в состав животного организма,

В этом отношении заслуживают внимания представления немецкого физиолога Райля, редактора первого физиологического журнала «Reils Archiv für Physiologie». Райль в 1796 г. в статье «О жизненной силе» писал о том, что при электрическом раздражении в опыте Гальвани видно глазом, что в раздражаемую мышцу что-то переходит. Не может ли кровь содержать вещество, которое оно берет в легких и затем по пути отдает его в сердце и сосуды и тем самым возбуждает деятельность этих частей? Не может ли это же самое производить нерв в мышце, свет в глазу, пища в желудке? Может быть, в грубом веществе органов в покое собирается тончайшее вещество, которое выделяется при раздражении? Может быть, в различной степени сродства между видимыми животными веществами и выделяемыми тонкими веществами при раздражении и заключается специфичность раздражения для каждого органа. И далее говорит о том, что он высказал, правда, простое предположение, но такое, которое если бы получило основу, дало бы при ближайшем исследовании чрезвычайно интересные результаты.

В настоящее время можем считать, что основа, о которой мечтал Райль в XVIII в., была реализована более чем через сто лет. Эти идеи не исчезали, время от времени они возникали вновь. И. М. Сеченов [1862] в труде «О животном электричестве» писал: «...в основе такого тонкого процесса, как акт нервного возбуждения, может лежать лишь тонкий молекулярный механизм» (с. 156).

Мощное развитие в середине XIX в. экспериментальной электрофизиологии надолго затормозило исследование вопроса о роли химических веществ в деятельности нервной системы. Представления же об образовании специфических веществ при возбуждении в нервной системе рассматривались как анахронизм и своеобразный пережиток натрохимии.

Физиология нервной системы на протяжении почти всего XIX в., особенно во второй его половине, развивалась на основе электрофизиологии.

Развитие нового направления в физиологии — эндокринологии — поставило на очередь дня изучение значения химических веществ и особенно гормонов в регуляции функций. В этом отношении заслуживают особенно внимания исследования английского физиолога Эллиота. В 1904 г. он снова возвращается к явлению образования химических веществ при раздражении нервной системы.

В отличие от прежних исследователей он уже говорит не вообще о нервной системе, но конкретно о симпатической. Он предполагал, что реакция на раздражение симпатической нервной системы вполне идентична действию адреналина. В конечном счете он делает важное, принципиальное предположение: возможно, что адреналин — тот химический раздражитель, который освобождается в каждом случае при возбуждении симпатической системы и достигает периферии. Таким образом, был впервые поставлен вопрос об освобождении симпатическими нервами специфического вещества определенного химического строения, определяющего реакцию нерва.

К такого рода исследованиям относится и работа Демура [Demoor, 1913], в которой показано, что при раздражении барабанной струны, т. е. ветви лицевого нерва, в слюне появляются вещества, вызывающие такой же эффект, как и раздражение этого же нерва. Эти интересные факты долгое время недостаточно экспериментально подтверждались вплоть до исследований Леви, речь о которых впереди.

В этом плане представляют определенный интерес исследования ботаника Риччи [Ricca, 1916]. Он установил, что при раздражении листьев мимозы в стволе появляются вещества, способные вызвать падение листочков. Кроме того, Риччи показал, что экстракт, приготовленный из стебля и листьев мимозы, прибавленный к воде, в которой находится мимоза, вызывает у нее падение листьев.

Эти разрозненные экспериментальные факты свидетельствуют о том, что в физиологии иногда зарождались идеи о наличии каких-то веществ, способных имитировать раздражение определенных нервов.

В 1921 г. венский фармаколог Отто Леви опубликовал очень коротенькую, всего в три страницы, экспериментальную работу под названием «О гуморальном переносе действий сердечных нервов». Без преувеличения следует считать, что эта маленькая по объему работа явилась предвестником совершенно новой проблемы в физиологии — нейрогуморальной регуляции. Рабочей гипотезой этой работы Леви послужили факты экспериментальной фармакологии о том, что при действии ряда веществ можно получить такую же реакцию, как и при раздражении блуждающего или симпатического нерва. Эти представления легли в основу работ о гуморальном переносе нервного возбуждения.

Опыты Леви очень просты, чрезвычайно красивы и абсолютно убедительны. В опытах на сердце лягушки, изолированном по Штраубу с сохраненным блуждающим или симпатическим нервом, нерв раздражался индукционным током сравнительно длительное время с небольшими перерывами.

Раздражение блуждающего нерва, как обычно, вызывало замедление и угнетение работы сердца, а раздражение симпатического нерва — усиление и учащение сердечной деятельности.

Рингеровский питательный раствор, который находился в сердце во время раздражения нерва, отсасывали и переносили в другое нормальное изолированное сердце. При этом оказалось, что рингеровский раствор, который находился в сердце, при раздражении блуждающего нерва вызывал ослабление и замедление работы сердца (рис. 11). Такую реакцию Леви рассматривал как ответную на действие веществ, которые образовались в сердце при раздражении блуждающего нерва. Он их назвал вагусвеществами. Проверка природы вагусвеществ произведена при действии атропина на сердце, который, как известно, угнетает окончания блуждающего нерва и тем самым снимает угнетение работы сердца, вызванное действием вагусвещества или раздражением блуждающего нерва. Раствор, который находился в сердце при раздражении симпатического нерва, при переносе в другое сердце вызывал усиление и учащение сердечной деятельности другого, интактного сердца (рис. 12). На этом основании Леви считал, что при раздражении симпатического нерва в сердце образуется вещество, которое он назвал симпатикусвеществом.

В дальнейшем при химической идентификации было установлено, что вагусвещество является ацетилхолином, который быстро разрушается имеющимся в сердце ферментом холинэстеразой. Предохранение ацетилхолина от действия фермента холинэстеразы достигается алкалоидами эзерпином или физостигмином. Вещество, которое образуется при раздражении симпатического нерва, относится к катехоламинам и является норадrenalином.

При глубоком изучении действия вагусвещества А. Ф. Самойлов показал, что оно вызывает такое же изменение электрокардиограмм сердца, как и само раздражение блуждающего нерва.

Многочисленная проверка опытов Леви при раздражении блуждающего нерва у теплокровных животных не

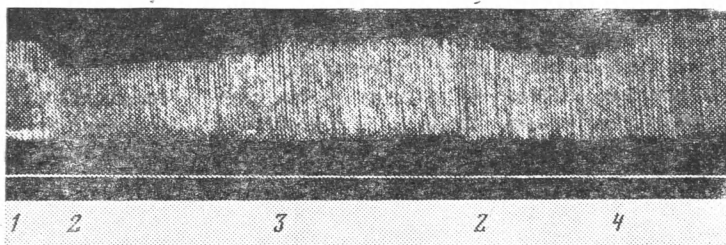


Рис. 11. Изолированное сердце лягушки по Штраубу при действии раствора, взятого из сердца другой лягушки, у которой раздражали блуждающий нерв

1 — раствор Рингера; 2 — раствор, взятый из сердца другой лягушки, у которой раздражали блуждающий нерв в течение 15 мин; 3 — раствор Рингера из нормального сердца; 4 — в раствор добавлен 0,1 мг серноокислого атропина (по О. Леви, 1921)

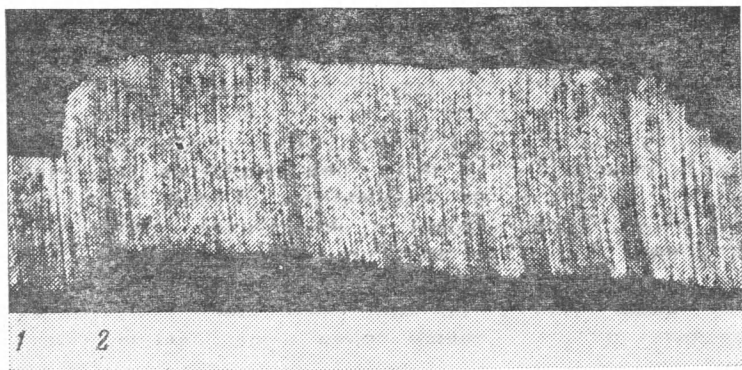


Рис. 12. Изолированное сердце лягушки по Штраубу при действии раствора, взятого из сердца другой лягушки, у которой раздражали симпатический нерв сердца

1 — рингеровский раствор; 2 — раствор при раздражении симпатического нерва (по О. Леви, 1921)

увенчалась успехом, между тем как реакция на раздражение симпатического нерва полностью и сразу подтвердила образование симпатикусовещества. Как часто бывает в эксперименте, вопрос об образовании вагусовещества в сердце теплокровных решил своего рода случай.

Гапсен и Рэч [Hansen, Rech, 1923] раздражали блуждающий нерв на шее у беременной морской свинки, при этом наблюдалось замедление сердцебиения не только у матери, но и у плода. Реакция оказалась связанной с тем,

что у беременной морской свинки была очень низкая активность фермента холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин. Благодаря этому сохранялось вагусовещество. При повторении опытов на многих эзеринизированных теплокровных животных удалось установить образование вагусовещества в сердце и теплокровных животных в ответ на раздражение блуждающего нерва. (Эзерин применяется для угнетения активности фермента холинэстеразы.)

Таким образом, исследованиями Леви было установлено, что действие парасимпатической нервной системы связано с образованием ацетилхолина, а симпатического нерва — норадреналина. Эти вещества получили общее название медиаторов, т. е. посредников между нервом и соответствующим эффектором, заложенным в ткани любого органа.

Многочисленными исследованиями установлено, что эффекторы при центробежном возбуждении парасимпатической нервной системы образуют медиатор ацетилхолин, а при активации симпатической нервной системы образуется медиатор — норадреналин.

Этими исследованиями положено начало новой проблемы физиологии — нейрогуморальной регуляции, существо которой состоит в интеграции импульсов как нервных, так и химических гуморальных. В этой связи следует уточнить, что входит в определение гуморальной регуляции. Наряду со значительным расширением химических веществ, определяемых как медиаторы, сюда следует также отнести гистамин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, а также, кроме норадреналина, и другие катехоламины — адреналин, допамин, дофамин. Точно так же в комплекс гуморальных регуляторов считаем целесообразным включить и все гормоны, оказывающие влияние через сосудистую систему, которая разносит их по всему организму.

Наряду с медиаторами и гормонами в крови содержатся и другие химические вещества, которые также принимают участие в регуляции физиологических процессов. Гуморальный фактор не исчерпывается только специфическими гормонами или медиаторами. Важное значение для действия и самих гормонов имеют так называемые сопровождающие их неспецифические вещества, органические и неорганические. На этой основе Л. С. Штерн [1938] писала: «При изучении влияния, которое оказывают отдельные органы на функцию той или иной физиологической системы или организма в це-

лом, мы всегда исходили и исходим из положения, что в механизме нейрогуморальной регуляции функций организма, кроме образующихся, исключительно или преимущественно в данном органе, специфических веществ, имеют значение и неспецифические, так называемые сопутствующие вещества, т. е. весь комплекс веществ, которыми мы и дали общее название „метаболиты“» (с. 241).

При приготовлении метаболитов очень быстро измельчают орган, затем его помещают в рингер-локковский раствор при постоянном насыщении кислородом при температуре 37° С в течение 15—30 мин, при этом доводится до минимума образование продуктов аутолиза. Путем центрифугирования ткань освобождалась от твердых частиц и часто подвергалась ультрафильтрации. Применяемый в последнее время метод приготовления кейлинов очень напоминает метод приготовления метаболитов.

Таким методом были исследованы «метаболиты» мозга, сердца, поперечно-полосатых мышц, кожи, почки, печени, легких, селезенки и ряда участков желудочно-кишечного тракта. Изучение действия метаболитов мозга на сердечно-сосудистую систему нашло определенное подтверждение в недавних исследованиях Галояна.

При сравнении действия крови, оттекающей из органа, и соответствующих метаболитов очень часто выявлялась их идентичность. Изучали действие метаболитов на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, функцию печени, почки, утомляемость и работоспособность поперечно-полосатых мышц.

В многочисленных исследованиях, выполненных в 30—40-х годах в Институте физиологии АН СССР (Амирагова М. Г., Герчикова К. А., Громаковская М. М., Каплан Л. Е., Кричевская Е. И., Перепелкин С. Р., Плотицына Т. Г., Поляков К. Л., Рапопорт С. Я., Росин Я. А., Ходня Н. Ф.), было изучено влияние метаболитов ряда органов на различные функции. Не считая возможным остановиться на всех деталях исследований, приведем только основные выводы из этих работ.

Метаболиты мозга оказывают угнетение и замедление ритма сердца. Спинно-мозговая жидкость и кровь, оттекающая от мозга, повышают работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата. В малых дозах метаболиты мозга усиливают желудочную секрецию, а в больших дозах ее угнетают. В печени наблюдается также повышение содержания желчных пигментов и гликогена. Мочегонное действие усиливается.

Метаболиты мышц вызывают следующие реакции: расширение сосудов, повышение работоспособности утомленных мышц, особенно в глубокой стадии утомления, метаболиты утомленных мышц не восстанавливают работоспособность утомленных мышц. Мочеотделение повышается.

Метаболиты легких вызывают замедление и угнетение работы сердца и расширение сосудов. Мочеотделение усиливается.

Метаболиты слизистой желудка вызывают в малых концентрациях учащение и усиление работы сердца, а в больших — ослабляют и замедляют его, повышают кроветворение.

Метаболиты печени вызывают в малых концентрациях сужение сосудов, а в больших — расширение. Отмечается некоторое усиление мочеотделения.

Метаболиты почки вызывают в малых концентрациях сужение сосудов, а в больших — расширение. Работа сердца учащается и усиливается. Мочеотделение повышается.

Метаболиты селезенки вызывают резкое сужение сосудов.

Метаболиты кожи вызывают сужение сосудов и угнетение работы сердца, значительное усиление мочеотделения.

Здесь представлены краткие сведения о действии метаболитов на некоторые физиологические процессы. Даже это краткое и довольно схематическое описание действия метаболитов разных органов свидетельствует об их значении в регуляции ряда процессов.

Необходимо иметь в виду, что исследования эти выполнены очень давно, когда еще не были разработаны биохимические методы идентификации и выделения активных фракций, определяющих действие метаболитов. Можно с уверенностью считать, что изучение этих метаболитов на современном методическом уровне, безусловно, откроет новые факты гуморальной регуляции при действии этих биогенных веществ. Основанием для такого оптимизма служит современное развитие проблемы нейропептидов.

Определенный интерес представляют упомянутые выше исследования свойств метаболитов мозга. Следует отметить, что сравнительно недавно при помощи новейших методов идентификации установлено, что в мозге содержится ряд химических веществ, объединяемых об-

щим термином «олигопептиды», имеющих особое значение в регуляции. Их физиологическому значению было посвящено очень большое число докладов и на недавнем XXVIII Международном конгрессе в Будапеште, в которых значительное внимание уделялось специфическим веществам, образующимся в мозге и действующим на его функцию. В 70-х годах появилось сообщение, что в мозге различных животных удалось установить наличие специфических рецепторов для анальгетиков типа морфина, их называли эндорфинами. Наряду с этим из мозга были выделены эндогенные морфиноподобные рецепторы. Данные исследования быстро развиваются. Выходят труды об опиатных пептидах (о веществах, обладающих свойствами опия). Выделяются альфа- и бета-эндорфины, энкефалины. Обезболивающей активностью обладают различные фрагменты бета-эндорфина. Существует ряд исследований, которыми установлено, что эндорфин имеет значение для развития шизофрении. Кроме того, альфа-эндорфин является обезболивающим веществом и успокаивающим типа транквилизатора.

Многие нейропептиды, связанные с опиатными рецепторами, образуются главным образом в лимбической системе мозга, гипофизе и гипоталамусе. Интересно, что эти нейропептиды оказывают тормозящее влияние на отдельные нейроны.

Существуют представления, что терапевтический эффект иглоукалывания также зависит от действия пептидов-анальгетиков (обезболивающих).

Возвращаясь к представлениям Л. С. Штерн о метаболитах мозга, оказывающих гуморальное влияние на ряд физиологических процессов, отметим, что они нашли блестящее подтверждение в современном развитии проблемы нейропептидов и особенно эндорфинов.

Следует считать, что глубокое изучение роли метаболитов (в смысле представлений Л. С. Штерн) в регуляции физиологических процессов даст возможность открыть еще ряд новых биогенных веществ, имеющих безусловное значение в гуморальной регуляции физиологических процессов.

«Теперь же становится более очевидным,— писал П. К. Анохин,— что, принимая во внимание только ионные процессы и электрические потенциалы и основывая на них почти целиком всю нервную деятельность, мы стоим на неправильном пути» [1974, с. 5]. Последние данные по нейрохимии дают основание рассматривать этот процесс гораздо шире.

Не останавливаясь на многих деталях действия метаболитов разных органов, следует считать, что функциональные системы, как и деятельность отдельных органов, находятся под влиянием метаболитов других органов. Гуморальная связь между разными органами является существенным фактором регуляции функции, в основе которой находится взаимодействие всех функциональных систем организма и особенно всех отделов нервной системы, как анимальной, так и вегетативной.

Характеризуя состояние этого вопроса в 30-х годах, Л. С. Штерн [1938] писала: «...установлено, с одной стороны, значение химического фактора в деятельности самой нервной системы и, с другой стороны, значение нервной системы в образовании определенных гуморальных, т. е. химических, веществ. В настоящее время обе крайние тенденции — паннервизм и пагуморализм — в достаточной мере сблизились, и появившийся в последние годы термин „нейрогуморальная регуляция“ охватывает этот синтез, который осуществляется в понимании самого механизма координирования функций животного организма» (с. 239). В этом термине нашел отражение тот факт, что регуляция физиологических процессов осуществляется интегративным синтезом нервных и гуморальных, химических факторов.

В регуляции физиологических процессов внутренней (вегетативной) жизни наряду с нервной системой принимают активное участие и продукты жизнедеятельности организма, как-то гормоны, медиаторы и метаболиты. Таким образом, всю функциональную систему, регулирующую все физиологические процессы, следует характеризовать как нейрогуморальную.

БАРЬЕРЫ И ЖИЗНЬ

Открытие барьерной функции

Пытливый ум человека с незапамятных времен, наблюдая окружающую его природу, старается проникнуть в существо явления и понять его движущие силы.

При рассмотрении исторического развития и становления научной идеи иногда бывает трудно наметить четкие границы или же момент возникновения нового научного направления. Это особенно трудно сделать по отношению к фундаментальным открытиям, которые направляют мысль исследователя по новому оригиналь-

ному пути. Такое положение особенно типично для естественных наук.

Из истории науки, и физиологии в частности, известно, что иногда на основе наблюдения отклонений от привычных реакций ученый мог бы приблизиться к открытию нового явления, но по разным причинам все же не делает вывода о новом, до сих пор не известном физиологическом процессе.

В этом отношении показательным исключением являются исследования Л. С. Штерн о действии кураре на мозг. Она обратила внимание на необычную реакцию организма, которая развивается при введении кураре в мозг. Внимательное и глубокое изучение реакций организма при таком введении послужило основанием для создания Л. С. Штерн учения о гематоэнцефалическом барьере и более общего учения о гистогематических барьерах.

Вначале был открыт барьер, который существует между кровью и мозгом. Он получил название гематоэнцефалического (крово-мозгового) барьера. Его открытие, до некоторой степени случайное, было связано с выявлением действия кураре — сильного яда. Еще Клод Бернар установил, что кураре парализует двигательные окончания скелетных мышц. При введении кураре в кровь наступает сравнительно медленно развивающийся паралич двигательных мышц, в том числе и дыхательных, грудной клетки, нарушается дыхание, развивается асфиксия, и животное погибает. Этот опыт стал достоянием классической физиологии и постоянно демонстрируется студентам на практических занятиях по физиологии.

Десятилетиями кураре используется как классический парализатор. Обычно он вводится в кровь. Но вот в 1890 г. в статье Тилье сообщается, что если спинной мозг смазывать раствором кураре, то мозг не парализуется, а возбуждается. Эта необычная реакция организма привлекла внимание итальянского физиолога Пагано (1902 г.) Он показал, что введение в мозжечок 0,1 мл 1%-ного раствора вызывает определенные двигательные реакции.

В дальнейшем Л. С. Штерн занялась уточнением механизма необычного действия кураре на мозжечок. При этом ею было установлено, что кураре оказывает возбуждающее влияние на организм только в том случае, если он попадает в спинно-мозговую жидкость. Если же кураре оказывается введенным только в вещество мозжечка, то двигательная реакция хотя и развивается, но значительно слабее.

На основании этих опытов можно было сделать общее заключение, что существует резкое различие между реакциями организма на кураре в зависимости от способа введения. Если кураре вводить в кровь, то развивается резкий паралич, который приводит к смерти. А при введении его в мозг возникает резкое возбуждение и двигательная реакция.

Такой вывод из экспериментальных исследований привел к необходимости выяснить, за счет чего возникают такие диаметрально противоположные реакции организма на действие одного и того же вещества. Можно было предположить, что кураре, введенный в кровь, очень быстро выводится из организма, и в результате этого не успевает развиться реакция возбуждения.

Чтобы устранить такую возможность, Л. С. Штерн выполнила специальный эксперимент. В организм собаки вводили очень большую дозу кураре (4 г), во избежание развития асфиксии проводилось искусственное дыхание, а чтобы избежать выделения кураре из организма с мочой, удалялись обе почки. В таком эксперименте, который длился несколько часов, и в котором кураре все время циркулировал в крови в очень высокой концентрации, все же не удалось обнаружить переход кураре из крови в спинно-мозговую жидкость и в мозг.

На основе проведенных экспериментальных исследований о действии кураре Л. С. Штерн предположила, что, по-видимому, между кровью и мозгом существует какое-то препятствие, которое своеобразно «мешает» переходу некоторых веществ из крови в мозг. Создается впечатление, что между кровью и мозгом находится какой-то механизм, производящий отбор веществ из тех, которые в нормальных условиях находятся в крови. Этот гипотетический в 1921 г. механизм она назвала гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Когда был предложен этот термин, еще не существовало никаких данных ни о структуре этого механизма, ни о его основных функциях. Оказалось необходимым установить, действует ли этот барьер только для кураре или же и для других веществ.

С этой целью была изучена проницаемость ГЭБ для колоссального количества различных веществ, как свойственных организму, так и чуждых ему. Кроме того, в многочисленных исследованиях установлено и физиологическое значение ГЭБ и его функция.

В этой связи, на основании многих экспериментальных исследований, следует считать, что Л. С. Штерн является

создателем учения о барьерных механизмах между кровью и органами. Показательным является то, что углубленное изучение необычного факта, противоречившего обычным представлениям, привело к открытию нового физиологического процесса.

В развитии науки очень часто наблюдаются случаи, когда тот или иной исследователь приближается к решению какой-то проблемы, но в это время его начинают интересовать другие вопросы, и тогда остается неизученной высказанная вскользь даже плодотворная идея. В этом отношении показательны исследования Пауля Эрлиха в 1886 г. На основе изучения ряда красителей он установил, что при введении в кровь не все они окрашивают мозг. Он считал: «В высокой степени верно то, что определенное вещество поражает первично и прежде всего те элементы, в которые оно действительно проникает и которыми особенно жадно воспринимается». Из этого видно, что Эрлих был теоретически очень близок к идее физиологического барьера, но, как известно, весь свой талант направил на развитие химиотерапии, за что и был удостоен в 1908 г. Нобелевской премии.

Следует отметить, что многие исследователи были также очень близки к теории о физиологических барьерах, но их интересы шли по другим линиям, и они не сделали принципиально важного вывода. Иногда же на основании некоторых аналогий считали, что функция ГЭБ была открыта задолго до Л. С. Штерн. В связи с этим приведем высказывания академика П. К. Анохина [1946]: «Мы должны считать первым того, кто произвел систематическую разработку проблемы и поднял ее до уровня теории». Он обратил внимание на то, что «если искать первого, то для любого открытия надо опуститься до того общепородного безвестного гения, который мимоходом высказал ту или иную мысль». «Мы уверенно говорим, условный рефлекс есть гениальное достижение Павловского ума, и это уйдет за Павловым в века. Если же мы поставим вопрос, кто первый заметил, что на тот или иной вид пищи выделяется слюна, то мы можем указать на тысячи предшественников Павлова. Однако это было бы ошибочной постановкой вопроса. Все это заставляет прийти к выводу: то, что служит предметом сегодняшнего обсуждения (Доклады по физиологии ГЭБ 10—11 января 1945 г.— Я. Р.), несомненно является успехом Л. С. Штерн, несомненно будет связано с ее именем, с этим ее и надо горячо поздравить» (с. 164).

Таким образом, следует считать, что Л. С. Штерн удалось открыть внутренние барьерные механизмы, которые являются существенным физиологическим процессом.

Гистогематические барьеры

Взаимоотношение животного организма с внешней средой обитания издавна привлекало внимание биологов. На ранних стадиях развития биологических исследований окружающая среда и функции животного организма рассматривались изолированно. Это послужило также одним из аргументов возникновения витализма, основой которого было убеждение, что жизненные явления хотя и зависят в определенной мере от физических и химических процессов, но в то же время они отделены от явлений неживой природы абсолютной гранью и управляются особыми нематериальными силами.

На основе объективных наблюдений в биологии накапливались факты, указывающие на тесное взаимодействие между животным организмом и окружающей внешней средой. Воздействие внешней среды на животный организм воспринимается в первую очередь органами чувств (зрение, слух, обоняние, вкус и осязание — анализаторами по терминологии И. П. Павлова). Их возбуждение в первую очередь адресуется коре головного мозга, где оно не задерживается и своеобразно распределяется по двум каналам: один реализует двигательную деятельность и активацию второй сигнальной системы; второй канал активизирует вегетативные центры и соответствующие им вегетативные реакции, адекватные воздействиям внешней среды. Это привело в конечном счете к возникновению представления о наличии внешней среды и внутренней среды живого организма. В этой внутренней среде фактически развиваются все физиологические процессы. Глубокое экспериментальное изучение ряда физиологических функций привело крупнейшего физиолога-экспериментатора XIX в. Клода Бернара к уточнению существа внутренней среды. Он считал, что «внутренняя среда не что иное, как та среда, в которой живут элементарные части организма; влияние космической среды должно пройти через внутреннюю среду, чтобы достигнуть этих элементарных частей, это и происходит в действительности. Значит, нам придется считаться с действиями вне организма, которые примешиваются к действиям внутри

организма и *совместно* (курсив мой.— Я. Р.) влияющими на элементы нашего тела» (с. 372).

Таким образом, Клод Бернар впервые вводит в физиологию понятие «о совместном действии на организм внешних и внутренних факторов», что соответствует представлению о внешней и внутренней среде.

Если всем понятно и не требует специальных определений, что составляет внешнюю среду, т. е. окружающий нас мир, то определение внутренней среды требовало точного определения. Далее Клод Бернар пишет, что «смешивать внутреннюю среду с кровью — это значит давать ей слишком широкую формулировку; очевидно, ее следовало бы сузить до артериальной системы... но, сказав это, мы еще недостаточно сказали. Эта среда (внутренняя.— Я. Р.) заключается главным образом в концах артерий, в капиллярных сосудах, которыми они заканчиваются, т. е. среди самих гистологических частиц» [Там же, с. 373]. И, наконец, Клод Бернар уточняет: «Внутренняя среда — это лишь кровяная *плазма* (курсив мой.— Я. Р.), и, следовательно, в свойствах этой жидкости нужно искать условия существования элементарных организмов; эти условия мы должны установить. Вот по крайней мере предварительное определение внутренней среды, которого достаточно, чтобы осветить наши изыскания» [Там же, с. 374].

Мы считаем необходимым остановиться несколько подробнее на определении внутренней среды, так как это имеет принципиальное значение в связи с классическим афоризмом Клода Бернара: «Постоянство или стойкость внутренней среды является условием свободной жизни».

В связи с тем что на этой основе следует рассматривать кровь как внутреннюю среду организма, возникает вопрос, соответствует ли полностью такое представление современному состоянию физиологии.

Известно, что кровь содержит все необходимые вещества для всех функциональных структур, но каждая структура в отдельности характеризуется только ей свойственным химическим составом, физико-химическими свойствами и физиологическими особенностями. Это обстоятельство дало основание советскому физиологу, первой женщине-академику Академии наук СССР Липе Соломоновне Штерн установить, что подобно тому, как в процессе дифференциации и развития отдельных организмов вырабатывается для каждого из них своя особая, отличная от общей внешней питательной среды так называемая

внутренняя среда, то по мере дифференциации и развития отдельных систем организма (органов и клеток) должна создаваться и развиваться для каждого органа своя непосредственная питательная среда, состав и свойства которой должны соответствовать структурным и функциональным особенностям каждого органа. Эта непосредственная питательная среда каждого органа должна обладать относительным постоянством состава и свойств, обеспечивающих нормальную функцию органа.

Как выше было показано, в животном организме в процессе длительной эволюции образовались две внутренние среды. Одна — общая внутренняя среда организма, это артериальная кровь. Артериальная кровь состоит из форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), и плазмы, составляющей жидкую часть крови. Следует иметь в виду, что кровь непосредственно соприкасается с эндотелием, выстилающим внутреннюю поверхность капилляров.

Другая внутренняя среда — это та интимная среда, которая имеется в каждом органе в соответствии с его структурными и функциональными особенностями. Эта среда получила название тканевой жидкости. Она значительно отличается от общей внутренней среды — артериальной крови — как по составу, так и по свойствам.

В связи с этим возникает вопрос: каков физиологический механизм, который устанавливает особенности интимной внутренней среды каждого органа, которая значительно отличается от общей внутренней среды — артериальной крови. Этим физиологическим механизмом являются (ГГБ) гистогематические барьеры (сосудисто-тканевые барьеры). ГГБ являются фактически внутренними барьерами в отличие от ряда внешних барьеров. К последним относятся кожный барьер, который защищает организм от всякого рода загрязнений, вредных веществ, микроорганизмов и бактерий. Кроме того, следует пояснить, что кожа как кожный барьер освобождается и от ряда веществ при помощи потовых желез.

К внешним барьерам следует отнести отчасти и дыхательный аппарат, который также защищает организм от вредных веществ, находящихся во вдыхаемом воздухе. Это барьерное свойство дыхательного аппарата нашло большое практическое применение в создании разных систем противогазов.

Часть пищеварительного аппарата (ротовая полость, пищевод, желудок), соприкасающаяся с внешней средой

через пищевые продукты, также в определенной мере обладает барьерными защитными свойствами в отношении некоторых веществ.

Следует подчеркнуть, что все перечисленные системы — кожа, дыхательный аппарат и пищеварительный аппарат — как органы животного организма обладают и своими физиологическими внутренними гистогематическими барьерами.

Постулат Клода Бернара, что постоянство внутренней среды является условием свободной жизни, в настоящее время получил сравнительно более широкое толкование. На современном уровне физиологии следует его несколько уточнить. Во-первых, это постоянство не является абсолютным, оно относительно и, во-вторых, относится оно не только ко внутренней среде, но и ко всем физиологическим процессам. Перефразировав постулат Кл. Бернара на основе современных знаний, следует сказать, что относительное постоянство всех физиологических процессов является основным условием жизни животного организма.

Дальнейшее своеобразное развитие постулат Бернара получил у американского физиолога Уолтера Кеннона на основании изучения физиологии пищеварения и нейрогуморальных механизмов, эмоций и механизмов развития травматического шока. В основном Кеннон рассматривал механизмы ауторегуляции физиологических процессов. На основе глубокого анализа этих состояний он в 1926 г. в статье, посвященной некоторым общим представлениям эндокринных влияний на метаболизм, впервые предложил новый термин «гомеостаз» для обозначения стабильности состояния организма. Он рассматривал гомеостаз как производное естественного отбора. Далее Кеннон писал, что «координированные физиологические процессы, которые поддерживают большинство постоянных состояний в организме, столь сложны и своеобразны у живых существ (эти процессы включают совместное действие мозга и нервов, сердца, легких, почек и селезенки), что я предложил для таких состояний специальное обозначение — гомеостаз» [Cannon, 1932, с. 25]. В дальнейших исследованиях и в докладе на XV Международном конгрессе физиологов Кеннон уже не использовал этот термин. Своего рода воскрешение термина «гомеостаз» связано с созданием кибернетики. Создатель этого учения Норберт Винер находился в дружеских отношениях с одним из ближайших сотрудников Кеннона Розенблютом, и когда Н. Ви-

неру понадобилось обозначить постоянство физиологического процесса, Розенблют напомнил ему термин «гомеостаз», который и был принят Винером. С тех пор не только кибернетика, но и другие науки обогатились новым термином «гомеостаз», который широко используется и в физиологии для краткого обозначения постоянства физиологического процесса или состояния. Этот термин очень быстро прижился и получил даже чрезмерно широкое распространение. В конечном счете понятие «гомеостаз» не имеет до сих пор четкого, всеми принятого определения.

«Понятие „гомеостаз“, — пишет Дришель [1951], — не разъясняет сущности явления, а лишь выражает тот факт, что при самых разнообразных физиологических обстоятельствах и потребностях основные физические и химические параметры внутренней среды организма сохраняются удивительно постоянными» (с. 127). Фактически определение гомеостаза охватывает множество разных процессов. Как гомеостаз следует понимать и относительное динамическое (колеблющееся в строго очерченных границах) постоянство внутренней среды (крови, лимфы, внеклеточной жидкости) и устойчивость (стабильность) основных физиологических функций организма (кровообращение, дыхание, пищеварение, терморегуляция и обмен веществ). Иногда встречаются и такие определения: «Гомеостаз — совокупность процессов, обеспечивающих постоянство внутренней среды», следует привести еще один пример: «регуляция артериального давления», и это тоже называется гомеостазом. Следует иметь в виду, что *«сам по себе термин „гомеостаз“ не вскрывает сущности тонких и многообразных механизмов, осуществляющих регуляцию физиологических и биохимических функций»* (курсив мой. — Я. Р.), он отражает лишь конечное стационарно-равновесное состояние системы и является результирующей, алгебраической суммой бесконечного числа необычайно сложных взаимодействующих и взаимозависимых (цепных) процессов, протекающих как в целостном организме, так и на органном, клеточном и молекулярном уровнях» [Кассиль, 1978, с. 39]. Мы считали необходимым привести эту длинную цитату, чтобы показать, что термин «гомеостаз» действительно «не вскрывает сущность» регуляторных механизмов.

Отсюда следует, что этот термин не объясняет механизма физиологических процессов. Иногда пытаются им заменить все регуляторные физиологические процессы,

которые определяют относительное постоянство функций животного организма. Например, к словам онтогенетический, молекулярный, физико-химический или другим присоединяют новое слово «гомеостаз», но это ничего нового не объясняет. Произвольное толкование понятия «гомеостаз» привело к тому, что первоначальную форму Кеннона предлагают использовать при оценке различных состояний вплоть до того, что определяется даже такой диагноз, как «болезнь гомеостаза» [Кассиль, 1978, с. 39].

Еще в 1965 г. в руководстве по физиологии вегетативной нервной системы мной указывалось, что введение новых терминов «гомеостаз», «гомеостатические механизмы» ничего нового не прибавляет в понимание физиологических механизмов, определяющих создание относительного постоянства функций организма.

Введение нового термина может быть оправдано только в тех случаях, когда он обозначает новый процесс или явление. В данном же случае этого нет, так как гомеостаз даже до некоторой степени менее точен по сравнению с постулатом Кл. Бернара.

В заключение следует отметить, что, поскольку термин «гомеостаз» получил широкое распространение и довольно часто используется, нереально настаивать на его исключении из научной литературы. Его применение может быть оправдано в тех случаях, когда необходимо только отметить наличие относительного постоянства изучаемого процесса.

В таком смысле его и следует понимать, тем более что и Кеннон рассматривал гомеостаз как постоянство внутренней среды. Такое же понимание и мы вкладываем в термин «гомеостаз», называя заключительную главу книги «Ауторегуляция гомеостаза», т. е. регуляция относительного постоянства физиологических процессов.

Функция гистогематических барьеров. Между кровью и тканевой жидкостью органов и клеток находится специальный структурно-функциональный механизм в виде гистогематического барьера, который, с одной стороны, регулирует переход физиологически необходимых веществ из общей среды, крови, в клетку и орган как целое, с другой — этот механизм должен защищать клетку и орган от перехода из крови веществ, которые являются чуждыми для функции данного органа. Л. С. Штерн уже давно установила, что эти барьеры обладают двумя функциями — регуляторной и защитной.

Регуляторная функция ГГБ обеспечивает создание и поддержание относительного постоянства состава и свойств внутренней, интимной среды клеток и органов. Она реализуется, с одной стороны, переходом из артериальной крови физиологически необходимых веществ во внутреннюю интимную среду каждого органа и, с другой — выделением в венозную систему продуктов жизнедеятельности и метаболизма клеток. Постоянное взаимодействие этих процессов находится в основе регуляторной функции, которая обеспечивает сохранение относительного постоянства внутренней среды.

Следует иметь в виду, что в нормальных условиях все продукты жизнедеятельности (одни быстрее, другие медленнее) выводятся из клетки и органа. Наряду с этим благодаря избирательной, селективной проницаемости из крови в клетку поступают не все вещества.

На этой основе установлено, что ГГБ действует как клапан в направлении кровь→клетка (не все вещества из крови переходят в клетку) и как вентиль в направлении клетка→кровь (все вещества из клетки переходят в кровь).

Отсюда следует, что благодаря избирательной проницаемости во внутреннюю среду поступают только те вещества, которые физиологически необходимы для сохранения нормальной функции. В этом состоит основное значение регуляторной функции гистогематических барьеров (ГГБ).

Наряду с этим защитная функция ГГБ постоянно обеспечивает защиту внутренней среды клеток и органов от поступления веществ, чуждых для функции данного органа. Следует иметь в виду, что чуждыми веществами могут быть и вещества биогенные, которые хотя и образуются в организме, но они чужды для функции данного органа. Например, в крови имеются желчные пигменты, но в нормальных условиях они не проникают ни в мозг, ни в мышцы. Защитная функция ГГБ этих органов прочно защищает мозг и мышцы от их поступления. Нарушение же защитной функции, например при желтухе новорожденных, ведет к поступлению в мозг желчных пигментов, оказывающих токсическое действие. Отсюда следует, что благодаря защитной функции ГГБ клетки и органы ограждены от поступления в них вредных и токсических веществ.

Следует отметить, что иногда в литературе встречаются мнения, что защитная функция в здоровом организме

практически не проявляется и что она возникает только при особых условиях, когда в крови появляются чужеродные вещества. Такое представление искажает один из основных принципов функции гистогематических барьеров. Между тем известно, что, например, внутренняя среда мозга всегда, и в нормальных условиях, стойко защищена. Многими исследованиями установлено, что эти барьеры всегда и постоянно защищают внутреннюю среду от веществ, чуждых функции данного органа. Таким образом, защитная функция возникает постоянно, а не только случайно и в особых условиях. Она всегда стоит на страже защиты относительного постоянства внутренней среды любого органа. Эволюция внутренней среды требует наличия защитной функции, и любая защитная реакция организма возможна только при наличии соответствующей, «физиологической меры защиты», как ее называл И. П. Павлов. Поэтому при любом напряжении, как и при любом патологическом процессе, защитная функция барьерных механизмов проявляется, так как она всегда функционирует в нормальных условиях. Экспериментатор в лабораторных условиях может ее только использовать при конструировании эксперимента, *а не создавать заново*, если бы она уже заранее не существовала в арсенале физиологических защитных механизмов организма.

Физиологически необходимая защитная функция ГГБ иногда, особенно при медикаментозном лечении, становится препятствием для успешного лечения. Бывают случаи, когда некоторые антибактериальные, противовирусные вещества или антибиотики, хотя обладают в экспериментальных опытах терапевтическим эффектом, при введении животному организму, в том числе и человеку, оказываются мало эффективными, а иногда и вовсе не эффективными. Причины отсутствия терапевтического эффекта в таких случаях зачастую связаны с наличием защитной функции ГГБ.

Это свойство защитной функции особенно часто проявляется при лечении заболеваний центральной нервной системы, так как кровемозговой барьер является наиболее специализированным барьером и отличается высокой резистентностью, т. е. активно препятствует проникновению ряда лекарственных веществ. Такие вещества, как ряд антибиотиков, иммунные сыворотки, некоторые алкалоиды и др., практически не переходят через кровемозговой барьер, и поэтому их введение в кровь оказывается те-

рапевтически не всегда эффективным при некоторых заболеваниях мозга, особенно при инфекционных. В связи с высокой резистентностью этого барьера такие лекарства необходимо вводить не в кровь, а в обход барьера, непосредственно в мозг. Наряду с этим следует подчеркнуть, что при некоторых условиях в клетку проникает большое количество разных веществ, хотя и чуждых органу и клетке. Этот прием широко используется в экспериментальных условиях.

Одной из серьезных проблем пересадки тканей является несовместимость тканей, возможно, что эта несовместимость находится в зависимости от наличия защитной функции ГГБ. Можно предположить, что решение этой проблемы, по-видимому, возможно на основе знания физиологии ГГБ.

Проникновение чуждых веществ в клетки и органы можно образно сравнить с действием пули, которая проникает в организм и вызывает в нем ряд физиологических реакций. Подобно этому, многие чуждые организму вещества благодаря своим физико-химическим особенностям и наличию некоторой своего рода агрессивности нарушают защитную функцию ГГБ и таким образом проникают в клетку.

Образная характеристика регуляторной и защитной функций гистогематических барьеров может быть представлена также в виде своего рода крепостной стены, которая охраняется часовыми, и вход разрешается только тем, кто имеет особое разрешение (регуляторная функция), а чужакам вход постоянно запрещен, они могут преодолеть ее только агрессией и применением определенной силы (нарушение защитной функции).

Отсюда следует, что гистогематические барьеры (сосудисто-тканевые барьеры) обладают двумя функциями — регуляторной и защитной. Регуляторная функция регулирует переход в клетки физиологически необходимых веществ и выведение продуктов метаболизма. Защитная функция постоянно защищает клетку от поступления в нее веществ, чуждых функции клетки.

Хотя гистогематические барьеры и являются преградой для поступления веществ в клетку, но следует иметь в виду, что эти барьеры не являются постоянно непреодолимыми. Гистогематические барьеры могут изменяться как в соответствии с физиологической необходимостью, так и под влиянием чуждых организму веществ или факторов, оказывающих агрессивное влияние.

Наличие гистогематических барьеров подтверждается эволюцией постоянной внутренней среды. Их функция проявляется во всех органах и, полагаю, во всех уровнях эволюции. «Природа, по-видимому, стойко сохраняет,— пишет академик Е. М. Крепс [1963],— возникший в эволюционном развитии принцип, особенно хорошо отвечающий определенным потребностям, и широко использует этот принцип в самых разнообразных, не сходных между собой объектах» (с. 555).

Проницаемость гистогематических барьеров. Функция ГГБ состоит в основном в том, что они, сохраняя относительное постоянство состава и свойств внутренней клетки и органа, пропускают в нее различные необходимые вещества, что определяет проницаемость ГГБ. Ежегодно публикуется колоссальное число работ, в которых изучается проницаемость различных органов и их отдельных структур для многих веществ, как свойственных, так и чуждых животному организму. Несмотря на очень давнее исследование явления проницаемости различных тканей для вещества, как свойственных организму, так и чуждых ему, все же не удалось составить приемлемой классификации возможной проницаемости для разных веществ. Физиологический барьер не полупроницаемая мембрана, которая подчиняется только физико-химическим процессам, а сложный физиологический процесс, развивающийся в тонких ультраструктурах клетки. Особенность физиологических барьеров состоит в том, что в основе их деятельности находится избирательная, т. е. селективная, проницаемость. Несмотря на многие попытки объяснить механизм избирательной проницаемости на основе ряда физико-химических, биофизических параметров проницаемости (процессы диализа, размер молекул, ультрафильтрация, осмотическое явление, равновесие Доннана, калий-натриевый насос, растворимость в липидах, явление пиноцитоза, химическое сродство, наличие соответствующих рецепторов в ткани и специфических переносчиков вещества), все же не удалось установить единой закономерности селективной проницаемости. Особенно сложен и до сих пор не установлен механизм селективной проницаемости для многих биогенных физиологически активных веществ. Это относится в первую очередь к медиаторам, гормонам и разного рода метаболитам. Установлено, что функция ГГБ в конечном счете определяет различные изменения проницаемости в сторону как повышения, так и понижения, особое значение в

развитии селективной проницаемости имеют процессы метаболизма.

На основании энзимологических, радиоизотопных, электронно-микроскопических, биохимических исследований селективной проницаемости барьерно-мембранных структур печени, глаза, слюнных желез профессор Ю. А. Петрович в 1981 г. приходит к выводу, что для полноценного и всестороннего изучения проницаемости необходимо исследовать проникновение разных соединений.

Интересно, что избирательная проницаемость существует в направлении кровь→ткань, но в обратном направлении (ткань→кровь) она отсутствует. Одни продукты жизнедеятельности выводятся из клетки быстрее, а другие — медленнее. Все они раньше или позже покидают клетку.

Все же, несмотря на многочисленные исследования различных параметров, установить механизмы избирательной проницаемости не удалось. В связи с этим мы считаем целесообразным дать физиологическую характеристику селективной проницаемости. Все вещества можно разделить на две большие группы. Это вещества физиологически адекватные и, с другой стороны, физиологически неадекватные. На этой основе считаем необходимым квалифицировать и проницаемость как физиологически адекватную и физиологически неадекватную.

Физиологически адекватная проницаемость имеет место при осуществлении регуляторной функции ГГБ, благодаря чему в клетку поступают вещества, физиологически необходимые.

Физиологически неадекватная проницаемость развивается при нарушении защитной функции под влиянием веществ, чуждых функции данного органа и обладающих в определенной мере агрессивными свойствами.

Мы понимаем, что такое распределение не решает проблемы специфичности избирательной проницаемости, но она помогает в некоторой мере физиологически классифицировать вещества. Процесс же проникновения каждого вещества в отдельности может быть изучен только при помощи различных специфических методических приемов.

Изучение проницаемости ГГБ в самом начале развития проблемы состояло в основном в качественном определении проницаемости с использованием условных знаков «больше» или «меньше». Это было связано с тем, что проницаемость в основном изучалась с помощью красителей или некоторых химических реакций.

Усовершенствование различных химических методов исследования положило начало установлению не только качественных, но и количественных изменений проницаемости. Особенно эффективно стали развиваться количественные методы изучения проницаемости с созданием методов изотопной индикации. Наиболее точным количественным определением проницаемости является вычисление коэффициента проницаемости, который выражался отношением данного вещества в исследуемой ткани к его же содержанию в одновременно взятой артериальной крови, т. е. отношением ткань/кровь.

При изучении проницаемости разных ГГБ следует учитывать особенности данного органа. Например, при исследовании проницаемости ГЭБ изучают отношение содержания вещества в ЦСЖ или ткани мозга к содержанию одновременно взятой артериальной крови. Точно так же существуют специфические методические приемы при изучении гематоофтальмического (глазного) и гематолабиринтного, плацентарного барьеров и т. п.

Увеличение коэффициента проницаемости (КП) указывает на то, что данное вещество переходит в ткань в больших количествах, а уменьшение КП указывает на повышение стойкости, резистентности исследуемого барьера для данного вещества.

Следует подчеркнуть, что оценка изменения КП должна производиться в соответствии с физиологическим значением возникших изменений. Поэтому не всегда повышение или понижение КП является показателем патологии. Физиологическое колебание КП в нормальных условиях свидетельствует об адекватной реакции барьера в соответствии с функциональным состоянием организма.

Некоторые авторы называют отношение ткань/кровь коэффициентом не проницаемости, а распределения. Мне кажется, что второй термин указывает на своеобразную пассивность, т. е. когда вещество распределяется само по себе. Этот термин оставляет «за бортом» тот процесс, который «распределяет» вещество по обе стороны барьера. Между тем фактически происходит проникновение вещества из крови в ткань. Поэтому терминологически наиболее адекватным понятием является «коэффициент проницаемости».

В связи с широким использованием изотопов для изучения проницаемости барьеров иногда изучается распределение изотопа в тканях и органах в процентах к введенной радиоактивности. Такая обработка результатов не

дает представления о проницаемости ГГБ для данного вещества. Это можно иллюстрировать исследованиями В. С. Калистратна с соавторами [1961]. Он провел интересные, тщательные и детальные исследования по распределению цезия-137 в организме животного. Его опытами установлено, что в почках в целом обнаружено через 30 мин 9,12% цезия, в мышцах бедра — 0,22%, в крови — 0,20%. При пересчете на вес всего органа в целом организме оказалось, что в мышцах содержится 52,2% всего введенного цезия, а в почках — 12,6%. При таком расчете создается впечатление, что в мышцы проникает цезия больше, чем в почки. Между тем коэффициент проницаемости у почек в 41,5 раза выше, чем у мышц, и токсическое действие цезия-137 для почек было значительно выше, чем для мышц. В данном случае пораженным органом оказался тот, в котором коэффициент проницаемости ГГБ был наиболее высоким.

Эта ссылка на распределение цезия показывает, что метод расчета коэффициента проницаемости, а не распределения является практически и теоретически более целесообразным. Он дает возможность получить результаты, важные и для токсикологии.

Химическая регуляция проницаемости. Проницаемость гистогематических барьеров, как и других физиологических процессов, находится под регулирующим влиянием как вегетативной нервной системы, так и ряда гуморальных факторов. Как выше было показано, основной функцией ГГБ является их проницаемость. Отсюда следует, что регуляция этого процесса имеет важное значение.

В нашей лаборатории аспирант А. А. Розов установил, что внутривенное введение адреналина снижает проницаемость ГГБ для калия и повышает — для кальция, а карбохолин повышает проницаемость для калия и понижает — для кальция. Эти исследования показывают специфическое влияние на проницаемость холиномиметиков и адреномиметиков. При этом для разных веществ, безусловно, такое влияние различно.

Гиалуронидаза. Наряду со специфическим влиянием вегетотропных веществ на проницаемость существует ряд биохимических веществ, которые оказывают специфическое влияние на проницаемость ГГБ. В этом отношении особенно показательно действие гиалуронидазы и витамина Р. Еще в 1899 г. русский ученый академик Н. Ф. Гамалея, работая в лаборатории Пастера в Париже, открыл, что вещество, которое образуется в «вибрионе Мечнико-

ва», способствует распространению вибриона в организме. В дальнейшем, развивая эти исследования, Дюран-Рейнал подтвердил эти исследования, назвав это вещество «фактором распространения». Оно содержится во многих органах. При исследовании подтверждено, что это вещество является гиалуронидазой. По химическому строению оно относится к мукополисахаридам.

Многочисленными исследованиями установлено, что гиалуронидаза повышает проницаемость барьерных механизмов, вызывает проходящий отек. Рядом авторов показано, что введение гиалуронидазы повышает проницаемость капилляров.

Многими исследованиями установлено, что введение гиалуронидазы повышает проницаемость сумки суставов для ряда веществ, что имеет особое значение при лечении заболеваний суставов. Интересно также, что гиалуронидаза повышает проницаемость и ГЭБ.

Большинство авторов склоняются к мнению, что влияние гиалуронидазы является до некоторой степени универсальным. С этим, по-видимому, связано широкое распространение гиалуронидазы в животном мире. Гиалуронидаза бактерий, ядов змей, пчел, паучков, выделений пиявок является, по-видимому, фактором, способствующим интенсивному проникновению этих веществ в ткани.

Нашими исследованиями [1968] установлено, что внутривенное введение гиалуронидазы вызывает повышенный выход сахара из крови в ткани, содержание его в крови понижается.

Высокое содержание гиалуронидазы в опухолевых тканях является, по мнению некоторых, одной из причин интенсивного распространения метастазов в опухолевой ткани, а возможно, и фактором, облегчающим поступление канцерогенных веществ в клетки. Высокое содержание гиалуронидазы в тестикулярной жидкости является фактором, способствующим проникновению сперматозоида в яйцеклетку.

На основании многочисленных исследований можно сделать общий вывод, что гиалуронидаза повышает проницаемость капилляров и различных биологических мембран, что имеет важное значение для проникновения ряда биогенных веществ во внутреннюю среду органов.

Витамин Р (рутин). Известен ряд веществ, способствующих снижению проницаемости капилляров. В первую очередь следует назвать витамин Р, открытый А. Сцент Дьорди с сотрудниками в 1936 г. По химической структуре его относят к биофлавоноидам.

Р-витаминными свойствами обладает большое количество веществ, таких, как кумарины, антоцианы, пирокатехины чая, продукты гидролиза танина, галловой кислоты и многие другие. Поскольку во всех этих соединениях имеются фенолы, то Е. Ф. Шамрай предлагает их называть полифенолами.

Р-витаминные вещества повышают резистентность капилляров, т. е. их проницаемость для многих веществ значительно понижается.

Наряду с использованием витамина Р в экспериментальных исследованиях при необходимости снижения проницаемости капилляров его широко применяют и в клинической практике. Наблюдали благотворное влияние этого вещества при геморрагических диатезах различной этиологии.

Витамин Р нормализует проницаемость почечной мембраны при токсикозах беременных.

Ряд авторов наблюдали положительный терапевтический эффект при аллергических явлениях, некоторых кожных заболеваниях, повышении проницаемости капилляров, при местных воспалительных явлениях кожи.

Нашими исследованиями в 1966 г. было установлено, что введение витамина Р снижает проницаемость ГГБ мозга, мышц, легких и почек. Е. И. Кричевская с сотрудниками [1963] показали, что введение витамина Р предохраняет и от лучевых нарушений проницаемость барьерных механизмов для карбохолина.

Диш [1969] установила, что витамин Р снижает проницаемость плацентарного барьера. И. С. Рудакова в 1971 г. нашла, что витамин Р оказывает терапевтический эффект при экспериментальных ожогах кожи.

Очень интересные исследования выполнил академик Н. М. Эммануэль с большим коллективом сотрудников. Они изучали положительное терапевтическое влияние ряда полифенольных соединений (обладающих Р-витаминным действием) на рост опухолей.

В связи с этими исследованиями следует сопоставить возможные нарушения проницаемости ГГБ как одного из факторов патогенеза опухолей. Я. А. Росин в 1971 г. сопоставил проницаемость ГГБ различных органов и смертность от рака. Оказалось, что органы ГГБ, которые отличаются высокой проницаемостью (печень, легкие, желудок, почки), чаще поражаются раком. Это дает основание предполагать, что высокая проницаемость ГГБ, возможно, является одним из факторов патогенеза рака.

Сопоставляя это предположение с приведенным выше исследованием Н. М. Эммануэля о благотворном действии препаратов Р-витаминного действия, которые снижают проницаемость капилляров, можно предполагать патогенетическое значение нарушения функции ГГБ в развитии опухолей.

Витамин Р обладает широким спектром физиологического действия. Следует при этом особенно подчеркнуть, что он значительно повышает резистентность, стойкость капилляров, что в ряде случаев может иметь важное терапевтическое значение.

Структура гистогематических барьеров (ГГБ). Многочисленными исследованиями установлено, что проникновение вещества в орган совершается через определенные морфологические структуры. Уже в первых работах по физиологии ГГБ было обращено внимание на те структуры, которые определяют переход исследуемого вещества из крови в орган.

Особое значение в первых исследованиях по изучению проницаемости барьерных механизмов придавалось мембранам. Об этом писала Л. С. Штерн еще в 1921 г.: «Роль мембран (идет ли дело о простой клеточной мембране или о сложном образовании, сопоставленном из многих анатомических элементов) в процессе всасывания питательных веществ и в удалении продуктов обмена признана всеми современными биологами. Химические жизненные процессы тесно связаны с существованием мембран, нормальная проницаемость которых является одной из основных предпосылок жизненных функций вообще. Изменение или нарушение нормальной проницаемости служит причиной многих патологических явлений» [Штерн, 1960, с. 61].

Необходимо подчеркнуть, что это мнение Л. С. Штерн оказалось важным предвидением, так как началось глубокое изучение мембран, в основном в последние десятилетия благодаря применению усовершенствованных методов электронной микроскопии.

Решение вопроса о структуре барьеров связано с общепатологической проблемой проницаемости. Суть этой проблемы состоит в установлении морфологических структур, которые служат образованием, через которое вещество проникает в клетки любого органа. После очень долгих и разносторонних исследований установлено, что основой такой морфологической структуры являются мембраны.

Интересно мнение по этому вопросу крупного американского биолога Уотермена [1971]. Он считает, что

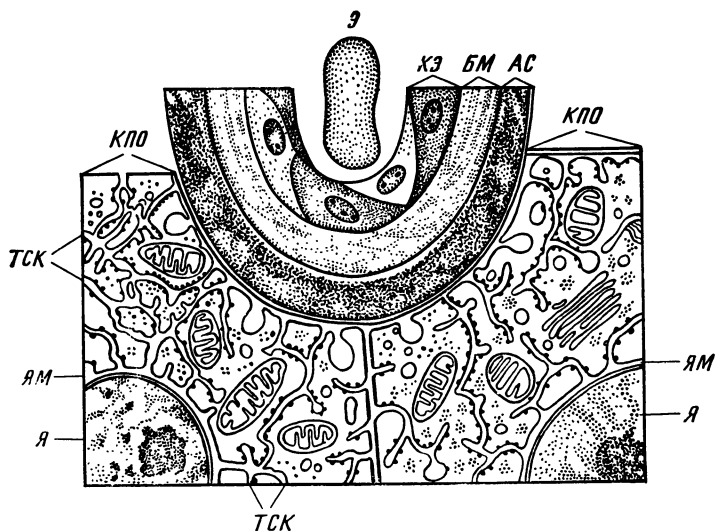


Рис. 13. Схема структуры гистогематических барьеров

Э — эритроцит; КЭ — эндотелий капилляров; БМ — базальная мембрана; АС — соединительнотканый компонент; КПО — клетки паренхимы органа; ТСК — транспортная система клетки (эндоплазматическая сеть); ЯМ — ядерная мембрана; Я — ядро (по Я. А. Росину, 1968)

«важнейшим регуляторным элементом, характерным для живых систем на клеточном и, несомненно, на доклеточном уровне, является плазматическая мембрана... Эта лимфоидная структура функционирует, во-первых, как барьер, обладающий высокой избирательностью в отношении различных ионов и молекул... и, во-вторых, как метаболический насос, осуществляющий активный перенос этих частиц против градиента» (с. 22). И далее он пишет: «...Свойства плазматической мембраны лежат в основе специфического потока веществ и энергии в организм и из него» (с. 22). Недавно в труде о липидах клеточных мембран академик Е. М. Крепс [1981] отмечал, что «„барьерную“ (подчеркнуто автором) функцию надо, вероятно, считать первой и наиболее общей функцией мембран» (с. 33). Отсюда следует, что описанные свойства плазматической мембраны полностью соответствуют представлениям по физиологии гистогематических барьеров. На основе ряда гистологических и электронно-микроскопических исследований удалось прийти к представлению о структуре ГГБ (рис. 13).

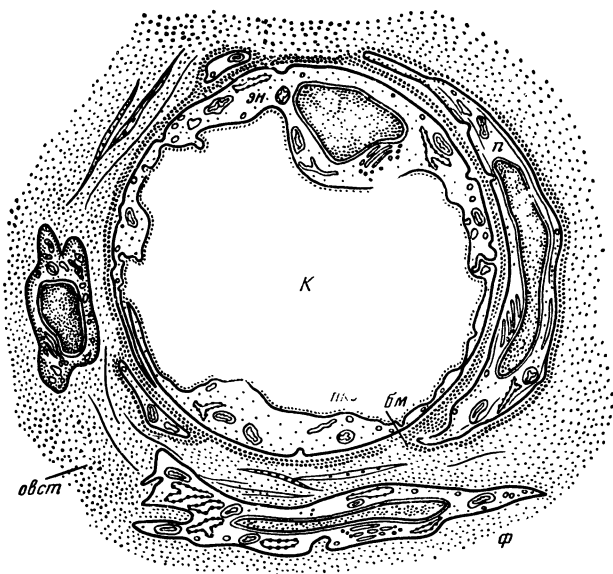


Рис. 14. Схема строения капилляров

ЭН — эндотелий; бм — базальная мембрана; п — перичит; овст — основное вещество соединительной ткани; ф — фибробласт; пкс — перикапиллярный слой; К — просвет капилляра (по И. А. Черновой, 1977)

Выше неоднократно обращалось внимание на то, что в крови содержатся все вещества, необходимые всему организму как целому, но каждый орган и клетка «заинтересованы», чтобы в него пропикали только те вещества, которые являются для него физиологически необходимыми.

Прямое, непосредственное снабжение органа всем необходимым реализуется через капилляры. Напомним общий план строения кровеносной системы: артерии → → артериолы → капилляры → орган → венозные капилляры → вены. Из этой схемы видно, что капилляры являются тем участком кровеносной системы, в котором фактически реализуется переход в орган различных веществ, находящихся в крови артериальной системы. Таким образом, капилляры являются местом, где локализуется начало проникновения веществ в орган.

В связи с этим уделяется очень большое внимание изучению ультраструктуры капилляра (рис. 14). Стенка капилляра в любом органе в основном состоит из: а) эндотелиальных клеток, выстилающих просвет капилляра;

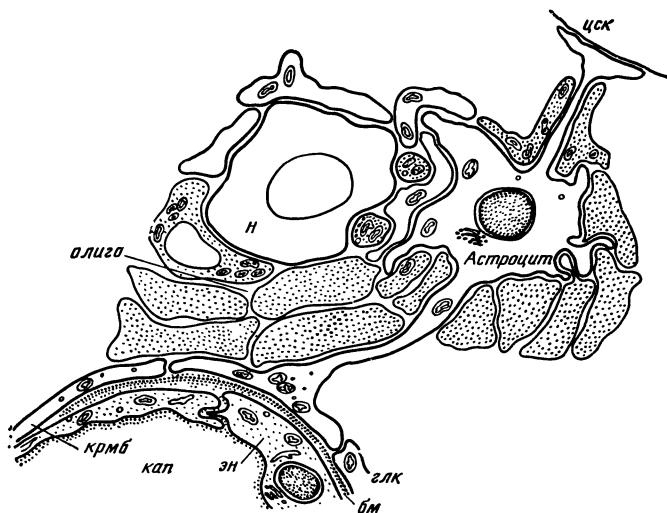


Рис. 15. Схема строения гематоэнцефалического барьера

глк — глиальная клетка; цск — канал цереброспинальной жидкости; н — нейрон; кап — капилляр; креб — гематоэнцефалический барьер; олиго — олигодендроцит (по И. А. Червова 1977)

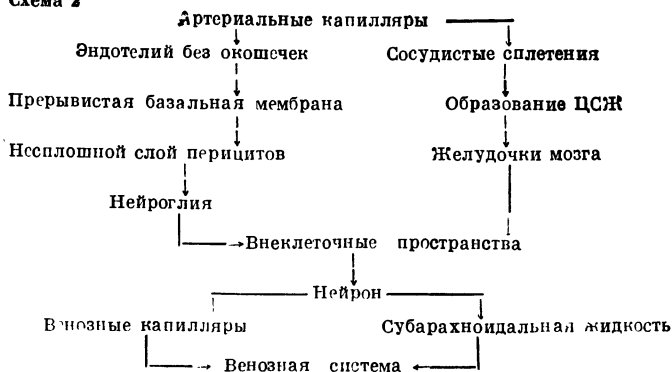
б) базальной мембраны, которая окутывает эндотелиальные клетки.

Однако структура ГГБ включает не только капилляр, но еще и ряд других элементов, что видно из схемы (см. рис. 13), составленной нами. Как видно, в структуру ГГБ включаются эндотелий кровеносного капилляра, базальная мембрана, клетки паренхимы органа, эндоплазматическая сеть, которая является своего рода транспортным путем для веществ, и, наконец, ядро с ядерной мембраной.

Наряду со строением ГГБ (см. рис. 13, 14) представляет также особый интерес структура ГЭБ (рис. 15), которая имеет ряд особенностей. Они состоят в том, что имеется нейроглия и система цереброспинальной жидкости. В дополнение к рис. 15 считаем возможным представить схему 2 общего пути передвижения вещества через ГЭБ. Некоторые авторы считают, что астроциты участвуют даже в функции ГЭБ.

Из этой схемы следует, что вещество из кровеносного капилляра может проникнуть в нейрон двумя путями: через эндотелий, который является основным путем, особенно у взрослого животного, и второй путь — ликворный, параллельный, своего рода шунтирующий.

Схема 2



Таким образом, эндотелиальные клетки являются тем структурным элементом капилляра, который непосредственно соприкасается с артериальной кровью.

В конечном счете проницаемость капилляра определяется ультрамикроскопическими структурами эндотелия и базальных мембран. Различают следующее строение эндотелиальных клеток: а) эндотелий сплошной; б) эндотелий с наличием окошечек; в) эндотелий с широкими межэндотелиальными щелями. Эта особенность ультраструктур эндотелия имеет особое значение для проницаемости, что видно из табл. 2, составленной по данным

Таблица 2

Проницаемость ГЭБ для частиц золота разных размеров

Группа	Характеристика эндотелия	Орган	Размер частиц, мкм				
			15	50	75	100	350
I	Эндотелий сплошной, без окошечек	Сердце, легкие, кожа	+	+	+	+	+
II	Эндотелий с наличием окошечек	Почки, надпочечники	++	++	++	++	++
III	Эндотелий с широкими межэндотелиальными щелями	Печень Селезенка	++++ +++	++++ +++	++++ +++	++++ +++	++++ +++

Примечание. + — минимальная проницаемость, ++ — средняя, +++ — максимальная проницаемость.

В. С. Калистратова, В. И. Москалева, И. Г. Серебрякова [1960]. Они исследовали проницаемость ряда органов для коллоидного меченого золота при размере частиц 15, 50, 75, 100, 350 мкм.

Из этой сводки-таблицы видно, что органы, у которых эндотелий сплошной (сердце, легкие, кожа), отличаются минимальным проникновением золота, даже при самых малых частицах. В органы, эндотелий которых содержит окошечки (почки, надпочечники), наблюдается большое проникновение частиц золота. Органы третьей группы (печень, селезенка) с широкими щелями характеризуются очень высокой проницаемостью.

Следует специально подчеркнуть, что, казалось бы, маленькие частицы должны лучше проникать, но, как показали исследования, проницаемость не находится в прямой зависимости от величины частиц, а определяется особенностью строения эндотелиальных клеток, что подчеркивает физиологическое значение этого процесса.

* * *

Нормальная жизнедеятельность всех функциональных систем организма находится в зависимости от наличия специального физиологического барьерного механизма, который является одним из существенных компонентов, определяющих основу жизни. Академик А. И. Опарин [1960] в монографии «Жизнь — ее природа, происхождение и развитие» писал, что одним из обязательных свойств жизни является «способность живых тел к активному, избирательному поглощению веществ из окружающей среды и к обратной экскреции продуктов обмена в эту среду» (с. 188). Это, по сути дела, и является существом барьерных механизмов и их регуляторной функции. Таким образом, А. И. Опарин отмечал как одну из важных особенностей проявления жизни наличие барьерных механизмов. Попутно следует отметить, что А. И. Опарин и Г. А. Деборин [1965] считали, что первичные организмы могли возникнуть в процессе длительной эволюции и усовершенствования простых исходных систем. Моделью таких систем являются коацерватные капли, пузырьки Гольдакра, у которых имеется поверхностная мембрана, одна из самых ранних структур барьерных механизмов. Следует считать, что это, по-видимому, является отображением функции гистогематических барьеров, регуляторная функция которых сохраняет относительно постоян-

ство внутренней среды. Защитная же функция является, вероятно, серьезным фактором эволюции, оказывая определенную помощь в борьбе за существование, защищая в конечном счете организм от вредных и патологических воздействий.

Таким образом, жизнь настоятельно потребовала работать в процессе эволюции специальный барьерный механизм, который способствовал бы организму избегать воздействия вредных мутагенных факторов. Отсюда следует, что барьерные механизмы являются одним из существенных свойств жизни.

Гематоэнцефалический барьер

«...Наш мозг,— писал Стефан Цвейг,— этот созданный из нежнейшего вещества механизм, этот тончайший точный прибор нашего познания, так хрупок, так сложен, что достаточно задетого сосуда, одного потревоженного нерва, переутомленной клетки, малейшего изменения какой-нибудь молекулы, чтобы нарушить высшую всеобъемлющую гармонию человеческого ума» [Стефан Цвейг, 1957, с. 510].

В этом образном физиологическом портрете мозга отражено его всеобъемлющее значение для человека, которое в значительной мере зависит от относительного постоянства внутренней среды мозга. Оно имеет особое значение для деятельности центральной нервной системы и определяется функцией гематоэнцефалического барьера. Многими исследованиями установлено, что клетки центральной нервной системы особо чувствительны к слабым нарушениям внутренней среды мозга. Интересно, что даже нарушение относительного постоянства общей внутренней среды организма (крови) приводит к нарушению функции мозга.

Английский физиолог Дж. Баркрофт еще в 1937 г. специально рассматривал влияние относительного постоянства внутренней среды на развитие общих реакций организма. В связи с этим он ставил такую проблему: что выигрывает организм благодаря постоянству температуры, постоянству концентрации водородных ионов, постоянству содержания воды, постоянству содержания сахара, постоянству содержания кислорода, натрия, кальция и т. п. Разве пойкилотермные животные — не очень хорошие животные? — писал Баркрофт. — Какие можно найти недостатки мышечного сокращения сердца у мор-

ского или речного окуня с кровью более кислой, чем в норме? Можно поместить изолированный орган в среду с более низкой концентрацией кислорода, чем у человека, но орган продолжает функционировать.

Что же лежит в основе свободной жизни, условием которой является постоянство внутренней среды? В качестве ответа на этот вопрос Баркрофт приводит схему результатов некоторых наблюдений над человеком при переходе границ постоянства в сторону как увеличения, так и уменьшения (схема 3).

Схема 3

Исследуемый фактор	Реакция человека при	
	недостатке	избытке
Температура	Несподвижность Бессознательное состояние Общая возбудимость, пред- обморочное состояние Общая слабость	Бред
Кислород		Кома
Глюкоза		?
Вода		Головная боль, тошнота, голо- вокружение, потеря координа- ции
Нагрый	Лихорадка	Повышенная раздражимость, общая слабость
Кальций	Общее подергивание, кон- вульсии	Апатия, сонливость, гранича- щая с комой, общая атония

Эта схема показывает, что переход «границы постоянства» нарушает нормальную жизнедеятельность организма, вызывая развитие ряда патологических реакций. Интересно, что общим во всех этих расстройствах является нарушение функции центральной нервной системы. Почти нет изменений в так называемых «грубых» (по терминологии Баркрофта) функциях сердца, печени, почек и т. д. Основной удар приходится по нервной системе. Это подтверждается и рядом исследований школы Штерн, в которых показано, что изменение активной реакции крови в пределах 6,61—7,72, осмотического давления в пределах 0,45 и 1,5, температуры тела 34—43° вызывает значительное изменение проницаемости ГЭБ. Отсюда следует, что резкое расстройство функции центральной нервной системы при нарушении постоянства внутренней среды, о котором писал Баркрофт, находится, по-видимому, в зависимости от состояния гематоэнцефалическо-

го барьера. Он считает, что при изменении постоянства внутренней среды за пределы физиологических границ страдает высшая часть центральной нервной системы. И далее он пишет: «Постоянство внутренней среды является условием психической деятельности» [Баркрофт, 1937].

В этом отношении очень важно в первую очередь установить, какова же природа внутренней среды мозга. Если внутренняя среда любого органа животного организма определяется в основном внутритканевой жидкостью, то внутренняя среда мозга включает в себя не только эту жидкость, но и особую жидкость — cerebroспинальную (или спинно-мозговую). Она окружает мозг со всех сторон и пронизывает все его структуры. Эта жидкость характеризуется необычайно высоким относительным постоянством ее состава и физиологических свойств. Уже в первых исследованиях по физиологии гематоэнцефалического барьера было уделено особое внимание изучению ее состава. Как выше уже было указано, при введении в общую циркуляцию очень высоких доз кураре он не был обнаружен в спинно-мозговой жидкости. Этот факт послужил исходным критерием установления функции гематоэнцефалического барьера.

Многочисленными исследованиями Л. С. Штерн и ее учеников определено значение функции ГЭБ для деятельности мозга в первую очередь; это признавали многие физиологи. Показательным в этом отношении является высказывание К. М. Быкова [1935] в статье «Временные связи на интрацептивные раздражения», помещенной в книге «Проблема биологии и медицины», посвященной Л. С. Штерн. Он писал: «Я рад, что опубликованием этих данных могу воздать дань глубокого уважения, которое я и мои сотрудники питают к профессору Лине Соломоновне Штерн, давшей столько интересного и ценного в своих высокого мастерства трудах».

Цереброспинальная жидкость. В ряде физиологических экспериментов стало особенно важным изучение состава спинно-мозговой жидкости. Следует отметить, что в клинической практике, особенно при болезнях нервной системы, уже давно исследуется с диагностической целью состав спинно-мозговой жидкости, взятой поясничным проколом (люмбальной пункцией). Изучение состава спинно-мозговой жидкости (ЦСЖ) при ряде нервных болезней является очень важным диагностическим приемом.

Состав ЦСЖ довольно сложный. Он в некоторой мере своеобразно повторяет состав крови, но, как правило, большинство веществ находится в ЦСЖ в значительно меньших количествах, чем в крови. Исследованиями последнего времени показано, что ЦСЖ содержит и ряд медиаторов — ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, а также ряд гормонов.

Многочисленными экспериментами было установлено, что введение в спинно-мозговую жидкость ряда веществ вызывает определенные изменения функции мозга. Данные эксперименты дали основание Л. С. Штерн считать, что спинно-мозговая жидкость является питательной средой мозга. Это представление было основано на необычной способности гематоэнцефалического барьера избирательно регулировать переход веществ, функционально необходимых мозгу. При этом было показано, что проницаемость ГЭБ необычно тонко регулирует состав внутренней среды мозга. Следует учитывать, что состояние проницаемости ГЭБ для физиологически необходимых веществ определяет функции мозга и вместе с тем оказывает определенное регулирующее влияние на все физиологические процессы организма.

В многочисленных исследованиях школы академика Л. С. Штерн изучалось влияние различных функциональных состояний организма на состав ЦСЖ.

При мышечном утомлении установлено повышенное содержание ионов калия в ЦСЖ. Наряду с тем, что содержание калия в крови снижается, одновременно повышается и содержание ионов кальция. Особый интерес представляет то, что в первые часы утомления соотношение $K/Са$ возрастает, а при более глубоком утомлении этот коэффициент значительно снижается.

При длительном голодании также значительно изменяется содержание ионов калия и кальция в ЦСЖ. Точно так же снижается содержание сахара в ней. Соотношение $K/Са$ в ЦСЖ снижается, что сопровождается развитием значительного общего утомления животного.

Острая асфикция вызывает значительное изменение состава ЦСЖ. Проницаемость для ионов кальция повышается, а для ионов калия понижается.

Перегревание или переохлаждение животного вызывает определенные изменения состава ЦСЖ: при перегревании повышается содержание ионов калия, а кальция не изменяется, между тем при охлаждении развиваются про-

твояположные изменения содержания ионов калия и кальция.

Поскольку всякое изменение состава ЦСЖ оказывает влияние на мозг, то это давало основание считать, что все нервные клетки мозга окружены ЦСЖ, которая таким образом осуществляет питание нейронов мозга. Это составляло существо трофической, т. е. питательной, теории спинно-мозговой жидкости. Л. С. Штерн создала эту теорию в 20–30 годах нашего века, имела она и сторонников, как, например, крупного швейцарского нейрофизиолога и нейропатолога Константина Монакова. Все же эта теория не получила всеобщего признания. Новейшие исследования при помощи современных методов, таких, как изотопная индикация, электронная микроскопия, электрофизиологические исследования, уточнили представления о питательных процессах мозга.

Наличие питательной функции спинно-мозговой жидкости мозга требовало существования внеклеточных пространств в мозге, но изучение ультраструктуры при помощи электронного микроскопа не подтверждало их наличия. Только недавно советский нейрогистолог В. А. Отелин [Отелин и др., 1981] представил убедительные доказательства существования внеклеточных пространств в мозге. Все же противники нутритивной (питательной) роли спинно-мозговой жидкости не сдаются.

В решении вопроса о путях питания мозга имеют большое значение работы академика АМН СССР Б. Н. Клоссовского с сотрудниками. Они проводили свои исследования на различных стадиях онтогенеза.

На ранних этапах развития мозга его питание осуществляется за счет амниотической жидкости, однако уже в этом периоде отдельные клетки медуллярного эпителия соприкасаются с кровеносными сосудами. Затем эти клетки превращаются в спонгиобласты, которые, по мнению Б. Н. Клоссовского, являются предшественниками эпителия сосудистых сплетений желудочного мозга (сосудистые сплетения являются местом образования спинно-мозговой жидкости).

На смену амниотическому питанию возникала стадия спонгиобластического питания. При этом сосудистые сплетения образуют ликвор с большим содержанием белков. «Их концентрация,— писал Б. Н. Клоссовский,— во время внутриутробного развития почти в двадцать раз превышает концентрацию взрослых. *Высокое содержание*

белка в ликворе делает его подлинно питательной жидкостью (курсив мой.— Я. Р.)».

Следующий этап развития характеризуется прорастанием сосудов в среднюю часть передних мозговых пузырей, в результате чего появляется новый источник питания — гематогенный.

Эволюционный подход Б. Н. Клоссовского к трофическому значению ликвора показывает, что на ранней стадии эмбриогенеза ликвор имеет особое значение для питания мозга. На этой основе следует считать, что при постнатальном (послеродовом) развитии ликворный тип питания уступает место гематогенному. И как часто бывает в эволюции, эмбриональный тип полностью не исчезает, а только своеобразно редуцируется. Возможно, что ликворный тип питания не исчезает полностью, но сохраняется в виде дополнительного (своего рода рудиментарного) к гематогенному типу питания.

Постепенно, с созреванием сосудистой системы мозга, ликвор утрачивает, по-видимому, значение основной питательной среды мозга, и ее выполняет кровь. Однако на пути из кровеносного капилляра вещество проникает через ликворные пути в нейрон, что убедительно показано на схеме взаимоотношений гематоэнцефалического барьера и нейрона, составленной профессором И. А. Червовой (см. рис. 14). Из этой схемы видно, что ликвор является своего рода этапом на эволюционном пути перехода вещества из крови в нейрон. Попутно следует отметить, что ЦСЖ образуется в сосудистых сплетениях мозга, откуда она поступает в желудочки мозга, затем переходит во все структуры вплоть до отдельных нейронов. Таким образом, представление Л. С. Штерн о нутритивной роли ликвора уточнено на основе современных методов исследования. Ликвор своеобразно включается в общую гематогенную систему питания мозга.

Следует отметить, что ЦСЖ является в основном эфферентной жидкостью (т. е. оттекающей от нервных элементов). Л. С. Штерн уже давно указывала, что наряду с эфферентной ЦСЖ существует и афферентная спинномозговая жидкость (т. е. приходящая к нейронам). Проведенные недавние исследования В. А. Отелина о наличии внеклеточных пространств в мозге подтверждают это представление.

Проницаемость ГЭБ и реакции организма. Количественная характеристика функционального состояния барьерных механизмов определяется коэффициентом прони-

Таблица 3

Проницаемость ГЭБ для разных веществ

Вещество	Содержание, мг%		Коэффициент проницаемости, ЦСЖ/кровь
	Спинно-мозговая жидкость	кровь	
Калий	9,8 (8,5—11,5)	16,0 (13,1—18,9)	0,61
Кальций	4,56 (3,92—5,11)	9,8 (8,4—11,2)	0,47
Фосфор	1,53 (1,25—2,10)	11,4 (10,7—12,1)	0,13
Хлор	438,0 (418,0—452,0)	396 (337,0—400,0)	1,15
Сахар	65,0 (45,0—93,0)	85—135	4,47—0,76
Холестерин	0,24—0,50	197,0	0,001

цаемости барьера для разных веществ. При изучении регуляторной функции гематоэнцефалического барьера исследуют проницаемость барьера для соответствующих веществ. В качестве примера в табл. 3 приводим коэффициенты проницаемости для некоторых веществ.

Из табл. 3 следует, что коэффициент проницаемости различен для разных веществ, что находится в полном соответствии с физиологическим значением каждого из этих веществ для мозга.

Физиологическое значение состава ЦСЖ для разных отделов мозга проявляется в различном содержании одних и тех же веществ в ней (табл. 4).

Таблица 4

Состав ЦСЖ на разных уровнях

Вещество	Боковой желудочек мозга	Подмозжечковая цистерна	Поясничная область
Общий белок, мг%	10—16	16—20	16—24
Глюкоза, мг%	50—90	59—68	55—65

Рассматривая функцию кровезомозгового барьера, следует привести результаты специальных исследований изменения состава цереброспинальной жидкости при различных функциональных состояниях.

Исследованиями школы Л. С. Штерна установлено, что при экспериментальном травматическом шоке наступает снижение коэффициента проницаемости ГЭБ для ионов калия и повышение — для ионов кальция. В пер-

вую очередь было учтено, что снижение коэффициента проницаемости для ионов калия сопровождается понижением калия во внутренней среде мозга. В связи с этим были проведены опыты с введением собакам во время ярко выраженного шока ионов калия в ЦСЖ путем субокципитальной пункции. При этом отмечалось быстрое выведение животного из шокового состояния. У животных повышалось артериальное давление, дыхание углублялось и улучшалось общее состояние. Разнообразные эксперименты такого рода послужили основанием для применения этого метода и в клинической практике.

С этой точки зрения очень интересной, по нашему мнению, является серия исследований состава спинно-мозговой жидкости и проницаемости ГЭБ при бессоннице. На основе многочисленных исследований было установлено, что проницаемость ГЭБ для ряда веществ вызывает характерные изменения общего состояния организма. Такие исследования могут иметь значение для изучения проблемы сна. С древнейших времен разрабатывается эта проблема. Результаты исследований тесно связаны постоянно с уровнем наших методических возможностей по изучению физиологии мозга.

Еще в 30-х годах нашего века Л. С. Штерн считала, что, функция ГЭБ, возможно, имеет существенное значение в механизмах, регулирующих смену сна и бодрствования.

Сон как физиологическое состояние уже давно привлекает внимание исследователей — от биологов до клиницистов. Сущность сна, его происхождение давно служат объектом глубокого изучения.

В общефизиологическом значении сон является, по сути дела, состоянием покоя, противоположным активному состоянию организма. Однако хотя основным в характеристике сна является покой, но вместе с тем этот покой относительный, так как наряду с внешне проявляемым состоянием покоя он сопровождается высокой внутренней активностью почти всех вегетативных процессов. Однако интенсивность активности разная и в основном направлена на сохранение относительного постоянства внутренней среды организма.

Тот факт, что во время сна в первую очередь замолкает нервная система, в свое время служил достаточным основанием считать, что механизм развития сна зависит только от изменения реактивности нервной системы, тем более что наличие возможности регистрировать биоэлект-

рические потенциалы во время сна давало объективную возможность характеризовать функцию мозга во время сна по изменяющейся электроэнцефалограмме.

В экспериментальных условиях, когда собак заставляли бодрствовать 10—14 суток, у них изучалось состояние ГЭБ, при этом было установлено следующее: у собаки № 1 коэффициент К/Са до бессонницы был 2,10, а при бессоннице резко снижался — 0,61; у собаки № 2 до бессонницы — 2,36, а при бессоннице — 1,31.

Эти результаты свидетельствуют о том, что снижение коэффициента К/Са соответствует снижению содержания калия и увеличению содержания кальция, что способствует активации парасимпатической нервной системы, так как многими экспериментами установлено, что центральное действие кальция возбуждает парасимпатические центры. Это совпадает с представлениями швейцарского физиолога Гесса, который считал, что в период бодрствования превалирует активность симпатической нервной системы, а во время сна — парасимпатической. Следует также подчеркнуть, что во время бессонницы нарушается и защитная функция гематоэнцефалического барьера: он становится проницаемым и для ряда чуждых организму веществ, которые в нормальных условиях не проникают в мозг.

Несколько часов сна восстанавливают нормальную функцию гематоэнцефалического барьера и нормальное общее состояние животного.

После экспериментальных исследований на собаках четыре сотрудника Института физиологии АН СССР выразили желание провести аналогичные исследования на себе. У них по несколько раз исследовали состав спинномозговой жидкости и крови в отношении содержания ионов калия и кальция. У трех сотрудников бессонница длилась 78 ч, у одного — 96 ч.

Несмотря на то что бессонница у них продолжалась значительно меньше, чем у собак (у собак длилась 10—14 сут), изменения состава ЦСЖ были в основном такие же, как и в экспериментальных условиях на животных.

Принципиальное значение этих исследований состоит также и в том, что изменение общего функционального состояния организма определяется составом ЦСЖ, который регулируется функцией гематоэнцефалического барьера.

Эти представления подтверждаются очень интересными экспериментальными исследованиями, выполненными

под руководством академика Н. П. Бехтеревой в отделе нейрофизиологии человека Института экспериментальной медицины АМН СССР в Ленинграде. У одной собаки (донора) разрушали определенную зону мозга, в результате левая задняя конечность сократилась, образовалась своеобразная контрактура.

У другой собаки (реципиента) нарушали связь между спинным и головным мозгом, что исключало возможность влияния головного мозга нервным путем на функцию конечности. Экспериментально установлено, что введение спинно-мозговой жидкости донора собаке реципиенту вызвало у нее сходную контрактуру, как и у собаки-донора.

Этот эксперимент дал основание считать, что в результате операции у собаки-донора в мозге образовывались какие-то вещества, которые при введении их собаке-реципиенту вызывали своеобразную контрактуру, напоминавшую послеоперационную реакцию собаки-донора. Кроме того, этот эксперимент подтверждал, с одной стороны, что вещество, образующееся в мозге, переходит в ЦСЖ, а не только в кровь, и с другой — что изменение функционального состояния мозга сопровождается образованием каких-то веществ, которые гуморальным путем могут оказывать влияние и на другие физиологические процессы.

Еще больший интерес представляют исследования Г. Вартаняна и Т. Макарова [1981], также выполненные под руководством академика Н. П. Бехтеревой. Цереброспинальная жидкость крысы, у которой выработан условный рефлекс отвращения к сахарину, введенная другой, нормальной крысе, вызывает у нее также отвращение к сахарину. Эксперимент показывает, что возможна своего рода «инъекция условного рефлекса». Эти опыты имеют чрезвычайно важное, принципиальное значение. Они показывают, что в процессе выработки условного рефлекса образуются в мозге какие-то вещества, способные вызывать соответствующую условнорефлекторную реакцию.

В связи с этими исследованиями приходит на память старая работа французских невропатологов Пьерона и Лежандра (1910 г.). Они наблюдали, что спинно-мозговая жидкость, взятая у собак, лишенных сна, введенная нормальной собакам, вызывает у последних явление сна.

Приведенные экспериментальные исследования убедительно показывают, что ЦСЖ является одним из существенных компонентов внутренней среды мозга и харак-

теризует также разный состав отдельных структур мозга. С этим и сопряжен тот факт, что и функция ГЭБ в разных участках мозга проявляется по-разному. «Имеются все основания думать,— писала Л. С. Штерн [1937],— что гематоэнцефалический барьер на всем протяжении физиологически и морфологически неидентичен, как неидентичны и отдельные участки центральной нервной системы. Клинические наблюдения и экспериментальные данные морфологического анализа показали различное состояние отдельных участков капиллярной сети, различную проницаемость сосудистой стенки при изменениях деятельности гематоэнцефалического барьера под влиянием разных физиологических и патологических воздействий» (с. 27). Но это не дает основания считать, что существуют множественные барьеры мозга, как считают некоторые. Многочисленные эксперименты убеждают, что ГЭБ является единым физиологическим механизмом и что все его части между собой функционально тесно связаны.

Своего рода аналогия имеется в сосудистой системе. В каждом органе есть своя сосудистая система, но она абсолютно неавтономна, а тесно связана и, безусловно, синхронизирована с деятельностью всей сосудистой системы. Никому в голову до сих пор не приходило представление о множественности сосудистой системы. Аналогично этому нет оснований утверждать и о множественности барьерных механизмов мозга.

Для полноты представления о функциях ЦСЖ следует остановиться еще на одной ее функции. Считают, что эта жидкость играет роль «водяной подушки», которая предохраняет мозг от сотрясений и при изменении положения тела. Хотя эти факты имеют определенное значение, но основное значение ЦСЖ состоит в том, что ее состав и свойства влияют на функцию мозга. Следует в связи с этим иметь в виду, что любое вещество, которое оказалось в ЦСЖ, безусловно, оказывает какое-то влияние и на функцию как отдельных структур мозга, так и на мозг в целом и в конечном счете на общее функциональное состояние всего организма.

Центральное действие биогенных нейроактивных веществ при обходе гематоэнцефалического барьера. Изучение необычного действия кураре при его прямом введении в мозг выдвинуло необходимость исследовать и действие ряда других веществ также при непосредственном введении в мозг, сравнивая при этом реакцию животных на введение этого же вещества в кровь.

В результате многих экспериментальных исследований было установлено, что реакция животных при введении одних веществ в кровь и мозг одинакова, а при введении других — разная, например под влиянием препаратов брома отмечается сопливое состояние при введении как в мозг, так и в кровь. Точно так же введение стрихнина всегда вызывает судороги. Такие реакции организма указывают, что ГЭБ проницаем для этих веществ.

Наряду с этим удалось выявить, что реакция организма различна при введении некоторых веществ в кровь или мозг. Например, поступление ферроцианистого натрия в кровь не вызывает почти никаких реакций у животного, а введение в мозг вызывает резкое возбуждение. Или, например, адреналин при поступлении в кровь вызывает повышение артериального давления, а при введении в мозг снижает его.

Такое исследование многих веществ, как биогенных, так и чуждых, способствовало изучению не только проницаемости ГЭБ, но и реакции организма при прямом действии таких веществ на мозг, что имеет большое практическое значение особенно при лечебном их использовании. Эти исследования выдвинули новый и принципиально важный факт: общая реакция животного находится в определенной зависимости от функции ГЭБ. Если он проницаем для данного вещества, то тем самым определяется и его действие на мозг.

Обход гематоэнцефалического барьера. Тот факт, что ряд веществ, как биогенных, так и чуждых для организма, не проникает в мозг, послужил основанием для изучения их прямого действия на мозг. С этой целью разработан ряд методов, при помощи которых стало возможным введение веществ непосредственно в мозг.

Наиболее распространенными методами обхода ГЭБ в экспериментальных условиях являются следующие: введение вещества в боковые желудки мозга; субокципитальный прокол в подмозжечковую цистерну мозга; введение вещества в отдельные структуры мозга при помощи стереотаксического метода; микроэлектроионофорез, который дает возможность введения вещества даже в отдельные нейроны мозга.

В клинических условиях наиболее часто применяется люмбальная пункция для введения вещества и для взятия спинно-мозговой жидкости с диагностической целью. Иногда по специальным клиническим показаниям применяется и субокципитальная пункция. Эти методы введе-

ния получили название «обход ГЭБ». Они дают возможность установить точную локализацию прямого действия исследуемого вещества и зарегистрировать физиологическую реакцию организма на такое введение. Попутно следует отметить, что при центральном введении вещества его доза должна быть в 10—20 раз меньше, чем при парентеральном введении в кровь. Поскольку любые вещества при введении в мозг переходят в конечном счете в кровь, то введение больших доз в мозг сопровождается обычной реакцией организма, характерной для данного вещества при его введении в кровь.

В связи с наличием возможности обхода ГЭБ, разработанного физиологами, следует отметить также существование своего рода инстинктивного метода обхода ГЭБ, который используют осы при нападении на жертву. Особенно интересным с физиологической точки зрения является выбор места введения яда. Фабр, описывая этот метод нападения, подчеркивал: «...надо выбрать для укола жалом самую уязвимую точку, которую смог бы указать только физиолог, хорошо знающий все тонкости анатомии насекомых». Оса делает это с поразительным совершенством. Привожу некоторые примеры такого нападения.

Церцерис-златоубийца или церцерис-бугорчатая вонзает ядовитое жало в определенное место долгоносика. Оса вкалывает в два-три приема ядовитый стиллет между первой и второй парами ног, в место сочленения переднегруди и среднегруди. Из анатомии известно, что у насекомых имеются три нервных центра, которые управляют движениями. Поэтому для обездвижения нужно было бы поражать все три центра, но это представляет определенную трудность, особенно в условиях борьбы с жертвой. Оса инстинктивно «выбирает» такие жертвы, у которых грудные узлы очень сближены и почти соприкасаются. Оказалось, что такое сближение свойственно златкам и долгоносикам. Они-то и оказываются более уязвимыми в одной точке груди. Поэтому все восемь видов церцерис, писал Фабер, и охотятся за долгоносиками и златками.

Особенно интересной является охота каликурта за эпейрой шелковистой. Каликурт вводит каплю яда в рот эпейры, так как около рта у эпейры имеются два острых «кинжала» с ядом, поэтому каликурт, чтобы обезопасить себя, вводит яд в рот паука и только после этого поражает узел на границе груди и брюшка. Этот укол пара-

лизует все восемь ножек эпейры. «...несколько раз,—писал Фабр,—вкалывает сфекс жало в тело сверчка, сначала под шею, затем в заднюю часть переднегруди и, наконец, у основания брюшка. В этих трех ударах „кинжалом“ и обнаруживается все великолепие и непогрешимость инстинкта».

В процессе эволюции у этих насекомых выработался инстинкт, «подсказывающий» им, что имеющийся у них яд как средство нападения действует только при прямом введении в нервные центры.

Анализируя эти способы нападения на основе современных представлений нейрофизиологии, следует считать, что в их основе находится один из способов обхода гематоэнцефалического барьера, когда действующий яд вводится не в общую циркуляцию, а точно в нервный центр. «Самое богатое воображение не сочинит лучшего способа нападения»,—писал Жан Анри Фабр.

В связи с обходом ГЭБ заслуживает специального внимания изучение механизма действия физиологически активных веществ.

В этом отношении специальный интерес представляет сравнение действия таких веществ при периферическом (т. е. в кровь) и центральном (т. е. непосредственно в мозг) введении.

Попутно с материалами об обходе ГЭБ мы считаем необходимым обратить внимание на то, что в клинической практике иногда применяется введение лекарственных веществ в очаг заболевания. При таком способе введения отмечается лучший терапевтический эффект, чем при внутривенном. Например, академик АМН СССР Ф. Углов при помощи специального катетера вводил пенициллин в область абсцесса легких и наблюдал при этом очень хороший результат. Эмбри (Простагландины в репродуктивной функции человека. М.: Медицина, 1976) описывает более быстрый abortивный эффект при внутриматочном введении простагландинов, чем при внутривенном.

Нам представляется, что более широкое и обоснованное введение лекарств в очаг поражения может оказаться более эффективным для терапевтического результата, чем внутривенное, так как при таком введении минует гистогематический барьер.

Ионы калия и кальция. Специфические значения действия ионов калия и кальция состоят в том, что эти вещества принимают активное участие в функции вегета-

тивной нервной системы. Следует напомнить, что в соответствии с давними экспериментальными исследованиями Цондека ионы калия действуют аналогично блуждающему нерву, а кальция — симпатическому. В дальнейшем было установлено, что калий принимает активное участие в образовании ацетилхолина, т. е. классического медиатора парасимпатической нервной системы. Было установлено, что ионы кальция влияют на образование симпатомиметических веществ. В соответствии с этим впервые был изучен механизм центрального действия ионов калия и кальция.

В первую очередь в исследованиях Я. А. Росина и Г. Я. Хволеса [1934] был изучен механизм реакции при центральном введении ионов калия и кальция. При введении этих ионов в подмозжечковую цистерну (субокципитальным проколом) было установлено, что ионы калия вызывают резкую реакцию возбуждения, а также значительное повышение артериального давления и усиление дыхания (рис. 16), а при субокципитальном введении кальция отмечается резкое снижение артериального давления и ослабление дыхания (рис. 17).

Субокципитальное введение калия ведет к значительному угнетению слюноотделения, выделяется густая тягучая слюна, что типично для реакции симпатической нервной системы, а введение кальция вызывает обильное отделение жидкой слюны, что характерно для активации парасимпатической нервной системы.

Субокципитальное введение фосфорнокислого калия значительно удлиняет латентный период желудочной секреции на пробный завтрак. Кривая отделения желудочного сока значительно снижается. Наряду с этим введение кальция на фоне затухающей секреции вызывает повышение желудочной секреции.

Субокципитальное введение ионов калия повышает работоспособность утомленных мышц, что напоминает феномен Орбели — Гинецинского (см. рис. 1). Введение кальция вызывает медленно развивающуюся атонию скелетных мышц, они теряют упругость и становятся пастозными.

Интересные исследования провел Ю. В. Скипин (1948 г.). Он показал, что субокципитальное введение фосфорнокислого калия повышает условнорефлекторную деятельность у собак слабого типа нервной деятельности и ослабляет условнорефлекторную деятельность у собак сильного типа. Эти исследования имеют принципиальное

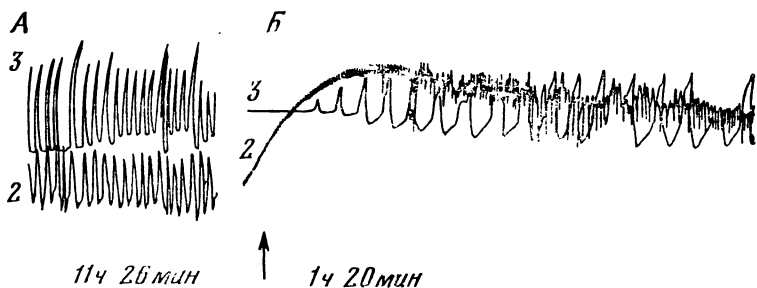


Рис. 16. Введение в боковой желудочек мозга собаки 1,0 мл 1,5%-ного хлористого калия

А — исходное состояние; Б — после введения калия, отмечено стрелкой; 1 — нулевая линия; 2 — артериальное давление; 3 — дыхание (по Г. Я. Хволесу, 1934)

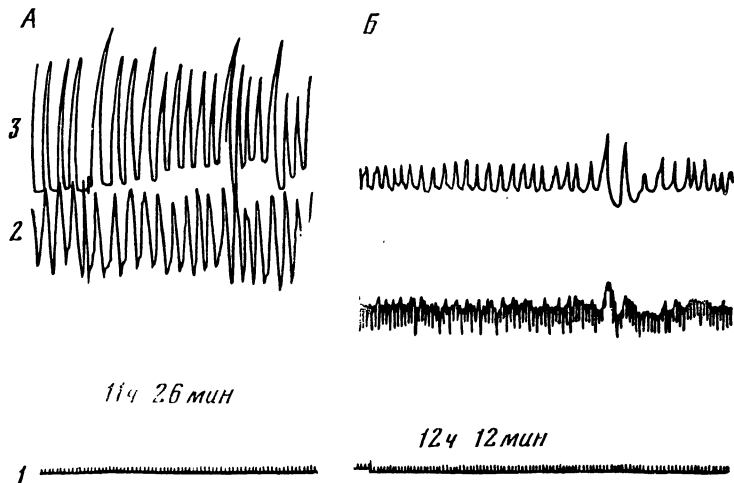


Рис. 17. Введение в боковой желудочек мозга собаки 0,25 мл 10%-ного раствора глюконовокислого кальция

Обозначения те же, что на рис. 16

значение, поскольку они показывают, что прямое действие калия или кальция на мозг изменяет его функцию.

Представленные многосторонние исследования прямого действия калия и кальция на мозг показывают, что при этом изменяются многие физиологические процессы,

которые регулирует вегетативная нервная система. В связи с этим возникла необходимость точно установить механизм этого влияния. Эту проблему исследовали Я. А. Росин и Г. Я. Хволес [Росин, Хволес, 1934]. При помощи ряда специальных экспериментов они показали, что при прямом действии калия на мозг активируются симпатические центры, а при действии кальция — парасимпатические. Следует при этом учитывать, что при периферическом введении калий активирует парасимпатическую нервную систему, а кальций — симпатическую.

Таким образом, впервые была установлена антагонистическая реакция организма при периферическом и центральном введении калия и кальция. Тогда этот точно установленный факт вызывал только некоторое недоумение, хотя его достоверность была убедительно доказана. В Институте физиологии АН СССР возник даже термин «антагонизм центра и периферии», но его физиологическое значение еще долго находилось в сфере догадок. Между тем в литературе у нас и за рубежом накапливались экспериментальные факты, подтверждавшие результаты этих исследований.

Попутно следует отметить, что симпатомиметическое действие ионов калия при введении в желудочки мозга послужило основанием для рекомендации субокулярно-внутриглазного введения фосфорнокислого калия в борьбе с травматическим шоком на фронте во время Великой Отечественной войны. Среди мероприятий по лечению шока указывалось, что для восстановления нарушенной деятельности сосудодвигательного и дыхательного центров необходимо вводить вещества, возбуждающие эти центры (эфедрин, лобелин, применение метода академика Л. С. Штерн). Это особенно важно при торпидной фазе, когда преобладают явления угнетения вегетативной нервной системы.

В связи с симпатомиметическим центральным действием калия и парасимпатомиметическим действием кальция возникла необходимость исследования в таком же плане классических нейромедиаторов вегетативной нервной системы, таких, как адреналин, норадреналин и ацетилхолин.

Катехоламины. Особый интерес представляет изучение действия адреналина при периферическом и центральном введении.

Уже давно было установлено, что адреналин при введении в кровь вызывает повышение артериального давле-

ния, учащение пульса, усиление дыхания, расширение зрачка, сужение кровеносных сосудов, угнетение перистальтики кишечника, повышение содержания сахара в крови. Все эти реакции обязаны активации симпатической нервной системы. Поэтому был необходим специальный анализ особенностей центрального действия адреналина, на что Л. С. Штерн обратила специальное внимание еще в 1921 г. Она отмечала следующее: «...можно было заранее ожидать, что введение адреналина в кровь должно вызывать особые явления со стороны нервной системы, поскольку известно, что различные состояния эмоционального возбуждения сопровождаются усиленным образованием адреналина надпочечниками. Можно было допустить, что некоторые явления, характерные для состояния эмоционального возбуждения, обусловлены влиянием адреналина на нервные центры. Как мы отмечали, результат был отрицательный. После введения большого количества адреналина в кровь (даже в сосуды мозга) не удалось отметить никаких следов непосредственного влияния его на нервные центры. В ткани мозга и cerebroспинальной жидкости не обнаружено было следов адреналина» [Штерн, 1960, с. 72].

Л. С. Штерн писала: «Введение адреналина в боковые желудочки собаке, кошке, кролику не вызывает никаких особых реакций. Животные спокойны». И далее «...если считать адреналин специфическим возбудителем симпатической нервной системы, а зрительные бугры областью локализации выпячиваний симпатических центров, можно было бы ожидать, что непосредственное действие адреналина на эти образования вызовет характерные симптомы возбуждения симпатической нервной системы. Однако на самом деле этого не происходит» [Там же, с. 87].

Впервые вопрос о действии адреналина на мозг возник в связи с люмбальной кокаиновой анестезией, которая была использована немецким хирургом Биром.

Открытие люмбальной анестезии выдвинуло необходимость найти способы для предупреждения ряда тяжелых осложнений, которые возникали при люмбальном введении кокаина. Бир считал целесообразным добавление раствора адреналина при люмбальной анестезии. В клинике Бира Дониц показал, что предварительное введение адреналина снижает токсичность кокаина при люмбальной анестезии. На основании этих исследований А. Бир (1904 г.) рекомендовал введение адреналина перед введением новокаина. Но этот способ, основанный

якобы на том, что адреналин ведет к сужению сосудов мозга, не нашел широкого применения.

В отношении влияния адреналина на мозг являются интересными экспериментальные исследования Александры Басс [Bass, 1914], выполненные в клинике Левандовского. Введение собакам 3—4 мл адреналина 1:500 под твердую мозговую оболочку вызывало типичный сон длительностью от 2 до 5 ч, его сопровождала анальгезия. При этом также снижалась температура тела с 38,5 до 35,5°. Опыты были продемонстрированы в марте 1914 г. на заседании берлинского общества психиатров и невропатологов.

С наблюдением Александры Басс своеобразно перекликаются исследования Н. В. Голикова и П. Н. Киселева (1937). Они показали, что наложение на зрительные бугры фильтровальной бумажки, смоченной раствором адреналина 1:1000, является более удобным приемом для демонстрации сеченовского торможения, чем наложение кристалликов соли. Углубленное изучение этого феномена дало возможность А. В. Кибякову в 1949 г. установить, что сеченовское торможение реализуется через посредство адреналина.

Таким образом, эта серия исследований, показывающих, что прямое действие адреналина мозга вызывает общее угнетение вплоть до развития сна (наблюдения Басс), не получали долгое время глубокого изучения. По-видимому, оказывал значительное влияние тот факт, что адреналин, активирующий симпатическую нервную систему, вызывал общее возбуждение организма. Это подтверждалось большим числом как экспериментальных, так и клинических наблюдений. В их основе находилось представление, что адреналин оказывает одинаковое влияние как на мозг, так и на периферические отделы нервной системы. В этом представлении фактически игнорировалась возможная роль гематоэнцефалического барьера в действии адреналина.

Даже в принципиально важных экспериментальных исследованиях Н. В. Голикова, П. А. Киселева в 1937 г., А. В. Кибякова в 1949 г. о прямом действии адреналина на мозг, вызывающем сеченовское торможение, что относилось за счет возбуждения симпатических центров. Это соответствовало общему представлению физиологов о функции симпатической нервной системы, хотя еще в 1934 г. были опубликованы наши исследования совместно с Г. Я. Хволесом о противоположной реакции орга-

низма при центральном и периферическом действии ионов калия и кальция. В 1959 г. английский физиолог Фельдберг в большой серии исследований показал, что при центральном введении адреналина снимается судорожная реакция, вызванная при прямом действии кураре на мозг.

В конечном счете установились две противоположные точки зрения: а) центральное и периферическое действие адреналина одинаково; б) реакции организма на эти введения противоположны. Достоверное решение этого вопроса можно было получить только при изучении проницаемости гематоэнцефалического барьера для адреналина. Этот вопрос изучали американские физиологи Аксельрод и др. в 1959 г. Они показали, что адреналин, меченный по водороду, не проникает через гематоэнцефалический барьер ряда отделов мозга: продолговатый мозг, мозжечок, варолиев мост, средний мозг, полосатое тело, таламус, а также меченый адреналин отсутствует в спинно-мозговой жидкости. Только в гипоталамической области удастся обнаружить сравнительно незначительное количество адреналина.

Следует при этом подчеркнуть, что гипоталамическая область является средоточием вегетативных центров. Исследования по проникновению меченого адреналина приблизили нас к изучению механизма центрального действия адреналина.

Медленно, но верно накапливались разносторонние экспериментальные факты, подтверждающие, что адреналин при центральном действии вызывает торможение, сон и анальгезию. Это находилось в связи с состоянием проницаемости гематоэнцефалического барьера для адреналина. В связи с этим возник вопрос о физиологическом значении для функций центральной нервной системы адреналина, образующегося в организме и циркулирующего в крови. Нашими исследованиями совместно с Е. И. Кричевской в 1947 г. было показано, что при повышении тонуса симпатической нервной системы в спинно-мозговой жидкости накапливаются кальций и вещества, обладающие симпатомиметическим действием. Эти изменения химического состава и физиологических свойств спинно-мозговой жидкости свидетельствуют, что проницаемость гематоэнцефалического барьера для симпатомиметических веществ находится в зависимости от функционального состояния организма.

В связи с установлением роли ретикулярной форма-

ции в 50-х годах появился ряд исследований о стимулирующем влиянии адреналина. Ряд авторов считали, что при внутривенном введении адреналина развивается генерализованная реакция пробуждения. На основании многих исследований Мэгун пришел к выводу о наличии адренергического компонента в ретикулярной формации, что поддерживает общее и длительное бодрствование. Французский физиолог Дэлл пришел к такому же выводу. Однако большое число исследований других авторов показало, что введение адреналина непосредственно в мозг вызывает общее успокоение животного.

Для характеристики общего настроения в физиологии 50-х годов по этому вопросу необходимо вспомнить историю, связанную с центральным действием катехоламинов.

На IX съезде физиологов в 1959 г. в Минске П. Е. Анохин выступил на симпозиуме с докладом «Последние данные о взаимодействии коры и подкорковых образований головного мозга». В докладе он сообщил, что в соответствии с представлениями Дэлла внутривенное введение адреналина вызывает четкую активацию и десинхронизацию в электроэнцефалограмме. Я выступил с возражением, ссылаясь на ряд работ, в которых доказано, что при прямом действии адреналина на мозг наступает общее угнетение и сонливость. П. К. в своем ответе не согласился с моими доводами. В аудитории присутствовал руководитель одной из лабораторий Института биофизики Академии наук СССР. После доклада он мне сообщил, что у них в лаборатории наблюдалось, что при прямом введении адреналина в желудочки мозга не возникала десинхронизация, но так как это противоречило материалам Дэлла, то решили, что в их опытах имелась, по-видимому, какая-то методическая ошибка, и прекратили свои исследования. Я попросил разрешение получить пленку. Ее удалось получить и срочно сфотографировать и продемонстрировать на заседании, где председательствовал академик И. С. Беритов; в присутствии П. К. Анохина было показано, что введение адреналина в боковой желудочек мозга все же не вызывает десинхронизации.

Таким образом, длительная дискуссия по этому вопросу почти закончилась. Положительное решение этого вопроса связано с учетом функции гематоэнцефалического барьера, который в нормальных условиях препятствует переходу адреналина из крови в мозг.

В исследованиях при всей их доказательности все же оставался еще не изученным вопрос о точной локализа-

ции действия адреналина и норадреналина при их влиянии на мозг.

Классические представления об адреналине состоят в том, что он всегда возбуждает симпатическую нервную систему. Между тем большое количество работ, в которых изучали реакцию организма на введение адреналина или норадреналина в обход ГЭБ (субокипитально или в боковые желудочки мозга), противоречило общим укореившимся представлениям.

Поскольку современная экспериментальная физиологическая методика дает возможность локального введения вещества в отдельные структуры мозга, то использование этого метода в исследованиях Stryke-Baudier [1975] дало возможность точной локализации действия норадреналина на вегетативные центры.

В настоящее время считается, что заднее ядро гипоталамуса является симпатическим, а переднее — парасимпатическим. На этой основе было показано, что введение норадреналина в переднее ядро ведет к снижению артериального давления, а в заднее — не изменяет его (рис. 18). Нам представляется, что эти эксперименты имеют важное принципиальное значение.

Таким образом, приведенные выше эксперименты достоверно и положительно решали вопрос о наличии противоположной реакции организма при центральном и периферическом введении катехоламинов (адреналина, норадреналина и симпатина).

Ацетилхолин. Достоинством классической физиологии является незыблемый факт, что ацетилхолин, как и другие холиномиметики, является веществом, активирующим парасимпатическую нервную систему.

Значение ацетилхолина как одного из основных медиаторов послужило основанием к изучению его действия и на центральную нервную систему. Почти с первых исследований оказалось, что реакция центральной нервной системы несколько противоположна общепринятому представлению об активирующем влиянии ацетилхолина на систему блуждающего нерва, при его введении в кровь.

В первую очередь оказалось, что при прямом введении в мозг ацетилхолина повышается артериальное давление (рис. 19). Наряду с этим было установлено учащение пульса, усиление дыхания, усиление секреции густой тягучей слюны, угнетение желудочной секреции и перистальтики кишечника, понижение тонуса мочевого пузыря, повышение газообмена, усиление работоспособности

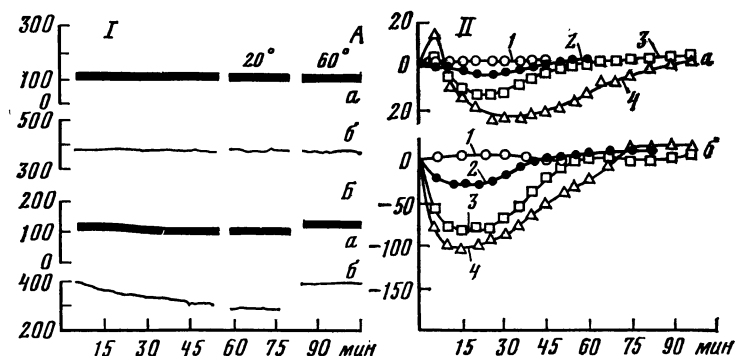
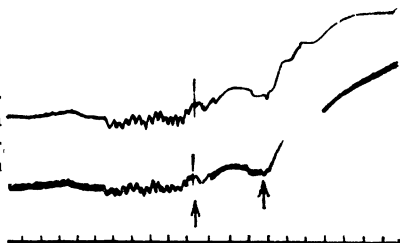


Рис. 18. Сердечно-сосудистая реакция крысы на введение норадреналина (НА) в гипоталамус

I — изменение артериального давления: А — введение 40 нмоль НА в задний гипоталамус, артериальное давление не изменилось, Б — введение 40 нмоль НА в передний гипоталамус, артериальное давление понизилось; II — изменение артериального давления и сердечного ритма при введении разных доз НА в передний гипоталамус: 1 — 3 нмоль НА, 2 — 15 нмоль НА, 3 — 40 нмоль, 4 — 100 нмоль НА, абсцисса — время, в мин; а — артериальное давление; б — сердечный ритм (по Стрийнен-Будье, 1975)

Рис. 19. Субокципитальное введение 160 мкг ацетилхолина (вторая стрелка) на фоне предварительного введения атропина (первая стрелка)

Отметка времени 10 с
(по Я. А. Росину, 1949)



ослабленных мышц, расширение зрачка, повышение содержания адреномиметических веществ в крови и понижение содержания ацетилхолина в крови.

Все эти реакции вегетативных функций свидетельствуют о возбуждении симпатической нервной системы, между тем как при введении ацетилхолина в кровь наблюдается возбуждение парасимпатической нервной системы, т. е. реакция блуждающего нерва.

Особый интерес представляет реакция различных отделов центральной нервной системы. Советский физиолог Аликметс с сотрудниками показали, что введение ацетилхолина в 33 разные точки среднего мозга только в 18 точках вызывает эмоционально эффективную реак-

цию, а в 15 — настороженные и ориентировочные реакции. В ряде других исследований показано, что введение карбохолина (аналог ацетилхолина) вызывает гнев. Условнорефлекторная реакция также изменяется при введении карбохолина — укорачивается скрытый период пищевых условных рефлексов.

Обобщая все эти исследования, следует отметить, что при прямом действии на мозг ацетилхолина и ряда холиномиметиков возбуждаются симпатические центры, которые регулируют не только вегетативные процессы, но и всю деятельность центральной нервной системы. Таким образом проявляется противоположная реакция организма на центральное и периферическое введение ацетилхолина и холиномиметиков.

Инсулин. Многочисленными исследованиями установлено, что инсулин при внутримышечном введении снижает содержание сахара в крови. Это стало самым распространенным способом лечения диабета, при котором главным симптомом является повышение содержания сахара в крови, что сопровождается рядом других патологических реакций. Несвоевременное введение инсулина больным диабетом может закончиться трагически.

Следует отметить, что внутримышечное введение инсулина сопровождается также соответствующими реакциями со стороны центральной нервной системы. В ряде работ изучалась реакция мозга на введение инсулина. Многие авторы пришли к выводу, что инсулин не оказывает прямого влияния на мозг. Больше того, когда в исследованиях некоторых авторов все же отмечалось, что при прямом действии инсулина на мозг наблюдалось не снижение содержания сахара в крови, а повышение, что противоречило общепринятому факту о том, что инсулин вызывает снижение содержания сахара в крови, то авторы допускали, что такое повышение было связано с особенностью методики и являлось до некоторой степени случайным. Эти авторы были в плену сложившихся представлений и не допускали отклонения от них.

К сожалению, при изучении возможности центрального действия инсулина, как и при действии адреналина, не учитывалась функция гематоэнцефалического барьера. Между тем исследованиями многих авторов установлено, что меченый инсулин почти не проникает через гематоэнцефалический барьер.

На основании этого нами в сотрудничестве с безвременно погибшей Л. Г. Полянской была изучена роль ге-

Таблица 5

Изменение содержания сахара в крови при субокципитальном введении инсулина кроликам

Состояние животного	Сахар крови, мг%	В процентах по отношению к содержанию натощак
Натощак	83	100
Через 30 мин. после сахарной нагрузки	135	162
После субокципитального введения инсулина через:		
30 мин	166	200
60 »	128	154
120 »	116	140
180 »	97	116
240 »	94	113
300 »	79	83

Примечание. Все величины достоверны. $P < 0,001$.

матозэнцефалического барьера в действии инсулина. Исследовано изменение содержания сахара в крови при субокципитальном введении инсулина, т. е. в обход гематозэнцефалического барьера. Результаты такого обследования представлены в табл. 5.

Чтобы несколько ужесточить условия эксперимента, было искусственно повышено содержание сахара в крови путем сахарных нагрузок. В результате содержание сахара по сравнению с состоянием натощак еще более повысилось — до 162%. Все же, несмотря на значительно высокое содержание сахара в крови, оказалось, что и после субокципитального введения инсулина содержание сахара повышалось и достигло 200%. Даже через 4 ч оно снизилось только до 113%. И только через 5 ч после введения инсулина в мозг содержание сахара в крови достигло исходной величины.

Обычно при внутримышечном введении инсулина содержание сахара снижается уже через несколько минут.

При сопоставлении реакции организма на субокципитальное и внутримышечное введение инсулина удается установить, что эти реакции противоположны.

Все же, несмотря на достоверность результатов приведенных экспериментов, возникала необходимость установить, каков механизм этой реакции. Это оказалось осо-

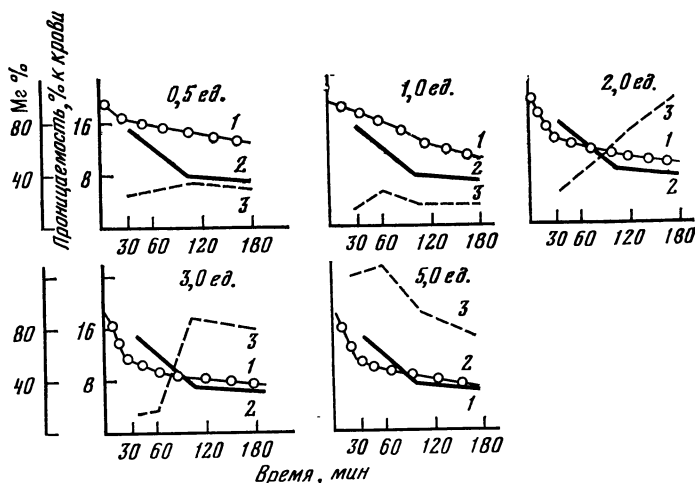


Рис. 20. Проницаемость гематоэнцефалического барьера у крыс для меченого инсулина по поду-131 на фоне пониженного содержания сахара в крови, вызванного внутримышечным введением разных доз обычного инсулина (0,5 ед.; 1,0 ед.; 2,0 ед.; 3,0 ед.; 5,0 ед.)

1 — сахар крови, в мг%; 2 — проницаемость радиоактивного инсулина по отношению мозг/кровь для меченого инсулина в контроле; 3 — проницаемость ГЭБ для меченого инсулина при внутримышечном введении немеченого инсулина; ординаты — сахар крови, мг%, коэффициент проницаемости мозг/кровь; абсцисса — время, мин (по Я. С. Росину, Л. Г. Полянской, 1973)

бенно важным в связи с тем, что проницаемость кровезомозгового барьера для инсулина очень низкая, а его резистентность очень высокая. Решение этого вопроса принципиально важно. Нужно было выяснить, являются ли такие результаты физиологически необходимыми или же это своего рода экспериментальная химера, которая не имеет места в физиологических условиях. Постановка такого вопроса вполне оправдана клиническими наблюдениями. Введение больших доз инсулина (при так называемой инсулиновой шоковой терапии при некоторых заболеваниях) сопровождается иногда возникновением активной реакции на фоне шокового общего угнетения. Можно было предположить, что такая реакция, вероятно, связана с изменением проницаемости кровезомозгового барьера.

На основе экспериментальных исследований функции кровезомозгового барьера следует, что изменение проницаемости барьера для инсулина находилось в зависимо-

сти от уровня сахара в крови. С этой целью была изучена проницаемость барьера для меченого инсулина на фоне различных уровней содержания сахара в крови. Это достигалось внутримышечным введением различных доз обычного немеченого инсулина, которые вызывают понижение содержания сахара в крови. Результаты таких опытов представлены на рис. 20.

Методика этого опыта состояла в следующем. У белых крыс исследовали содержание сахара в крови (1). Изменение содержания сахара в крови достигалось введением следующих доз обычного инсулина: 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 и 5,0 ЕД. на крысу. Проницаемость кровезомозгового барьера для меченого инсулина у нормальных животных представлена кривой 2, а проницаемость для меченого инсулина у животных после введения разных доз обычного немеченого инсулина, т. е. при разных уровнях содержания сахара в крови, иллюстрируется кривой 3.

Из рис. 20 видно, что при введении 0,5 или 1,0 ед. инсулина содержание сахара в крови изменялось незначительно, в пределах 60—80 мг%, что близко к норме. При этом проницаемость для меченого инсулина даже незначительно снижалась.

При снижении содержания сахара в крови ниже 60 мг% отмечалось значительное повышение проницаемости барьера для меченого инсулина (см. рис. 20).

Таким образом, результаты эксперимента (см. рис. 20) убедительно показывают, что проницаемость барьера для меченого инсулина находится в зависимости от уровня сахара в крови. Чем ниже содержание сахара в крови, тем выше проницаемость кровезомозгового барьера для инсулина. Эта реакция имеет безусловное физиологическое значение. Понижение против нормы содержания сахара в крови, так называемая гипогликемия, является отклонением от нормы, и такое длительное состояние организма чревато развитием тяжелого состояния организма, которое может даже закончиться трагически.

В процессе длительной эволюции в организме развился регуляторный механизм в виде проницаемости кровезомозгового барьера. Повышение его проницаемости для инсулина при гипогликемии ведет к повышенному поступлению инсулина в мозг, что приводит к возбуждению симпатических центров, а через регуляторные механизмы — к соответствующему повышению содержания сахара в крови (гипергликемии) и в конечном счете восстановлению нормального содержания сахара в крови. Схе-

матически эти процессы можно представить так: гипогликемия→повышение проницаемости кровезмозгового барьера для инсулина→действие инсулина на симпатические центры→активация всей симпатической нервной системы→повышение содержания сахара в крови.

Этот путь является одним из существенных механизмов ауторегуляции.

Выше нами было указано, что заднее ядро гипоталамуса относится к симпатической нервной системе, а переднее ядро — к парасимпатической. На этом основании были проведены опыты по раздельному введению инсулина в заднее и переднее ядра гипоталамуса.

При этом оказалось, что введение инсулина в заднее ядро гипоталамуса вызывает повышение содержания сахара в крови, т. е. реакцию, характерную для возбуждения симпатической нервной системы, а введение инсулина в переднее ядро не изменяет содержание сахара.

Таким образом, и эти опыты показали, что существует противоположная реакция организма при центральном и периферическом введении инсулина. Таким образом, при центральном введении прямо в мозг инсулин возбуждает симпатическую нервную систему, а при введении в кровь — парасимпатическую.

Тироксин. Основной гормон щитовидной железы тироксин оказывает стимулирующее влияние на обмен веществ, и в частности вызывает повышение сахара в крови. Его накопление в крови сопровождается повышением возбудимости и активации общего тонуса.

В специальных исследованиях Г. Н. Кассиля в 1947 г. было показано, что введение тироксина в желудочки мозга или пересадка щитовидной железы в мозг вызывает общее угнетение животного вместо возбуждения при введении в кровь. Между тем накопление тироксина в крови возбуждает симпатическую нервную систему, а введение в мозг ее угнетает. Таким образом, и в данном случае обнаружено противоположное действие тироксина.

Интересно, что другой гормон щитовидной железы — тирокальцитонин, снижающий содержание ионов кальция в крови, проникает через гематоэнцефалический барьер и при прямом действии на мозг также снижает содержание кальция в крови. Эти исследования выполнены в нашей лаборатории аспирантом С. Абдукаримовым [1969]. Таким образом, при центральном и периферическом действии тирокальцитонина не наблюдается противоположной реакции организма.

Таблица 6

Связывание гистамина тканями (в процентах связывания)

Животное	Кожа	Почки	Желудок	Мозг	Легкие
Крыса	65	73	66	82	—
Морская свинка	56	78	—	84	81
Кролик	75	79	81	86	82

Гистамин. Среди биогенных нейроактивных веществ уже давно известен гистамин. Одним из его специфических свойств является вызываемое им усиление желудочной секреции и падение артериального давления. Кроме того, накопление гистамина в организме рассматривается некоторыми авторами как один из факторов, вызывающих аллергию. Эти реакции наступают при его введении в общую циркуляцию, т. е. внутривенно.

Особый интерес представляют исследования Е. И. Кричевской, которая глубоко и детально изучала важное свойство гистамина — гистаминопексию. В основе этих исследований находился факт, установленный французским ученым Парро. Он показал, что сыворотка крови здоровых людей и животных, особенно морских свинок и крыс, обладает резко выраженной способностью связывать добавленный к ней гистамин (гистаминопексия). При помощи специально разработанной методики Е. И. Кричевская с соавторами [1963] установили, что ткани животного обладают способностью связывать свободный гистамин. В табл. 6 представлена гистаминопектическая способность (т. е. связывание свободного гистамина) ряда тканей у разных животных по данным Е. И. Кричевской [1963].

Из табл. 6 видно, что все исследованные ткани связывают свободный гистамин. При этом наибольшей способностью связывания обладают мозг и легкие и сравнительно меньшей — кожа, особенно у морских свинок. Это, по-видимому, является одним из защитных механизмов против накопления гистамина в организме; особенно интересно значение этого свойства для мозга, в котором наряду с функцией ГЭБ существует способность мозга связывать гистамин. Поэтому представляет определенный интерес изучение реакции организма при введении гиста-

мина непосредственно в мозг, путем обхода ГЭБ. Исследованиями Вайнберга в 1937 г. установлено, что введение гистамина в желудочки мозга вызывает значительное повышение артериального давления (рис. 21).

Между тем точно и давно установлено, что введение гистамина в кровь вызывает резкое и значительное снижение артериального давления.

Матсуэда в 1932 г. показал, что при субокципитальном введении гистамина развивается стойкое повышение содержания сахара в крови. Реакция иногда бывает такой сильной, что даже в моче появляется сахар. Интересно, что он считал, что центральное действие гистамина зависит от активации симпатических центров.

Таким образом, установлена также противоположная реакция организма на центральное и периферическое действие гистамина.

Заключение. Здесь приведена характеристика реакций организма на действие ряда веществ, которые вводились в мозг, минуя ГЭБ. Выбор этих веществ определялся их особым значением в регуляции физиологических процессов. Они являются в основном наиболее типичными и изученными в гуморальной регуляции физиологических процессов. Особенно глубоко и широко изучено их действие в регуляции вегетативных процессов.

Наряду с этим более детальное изучение реакции организма на центральное действие многих веществ представлено в нашей монографии «Нейрогуморальная регуляция и гематоэнцефалический барьер» [Росин, 1961], где наряду с упомянутыми веществами описаны реакции организма на введение ряда витаминов, гормонов гипоталамуса, метаболитов мозга, скелетных мышц, слизистой желудка и кожи. В указанной монографии описано также действие ряда фармакологических веществ на нервные центры. Исследованы препараты, действующие на вегетативную нервную систему, на анимальную нервную систему, на сердечно-сосудистую систему, а также ряд неорганических солей.

На основании проведенных исследований удалось установить наличие противоположных реакций организма при центральном и периферическом введении ацетилхолина, карбохолина, адреналина, норадреналина и симпатолана, тироксина, инсулина, гистамина, витамина В, никотиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, метаболитов мозга, слизистой желудка, мышц, кожи, ионов калия и кальция. Кроме того, было показано, что и алкалоиды — никотин,

эзерин, эфедрин, эрготамин — обладают таким же противоположным действием.

Вопросу о действии лекарственных веществ на мозг уделил большое внимание И. П. Павлов (1894 г.) в связи с необходимостью «составить точное представление о пунктах приложения действия». Отсутствие таких данных о действии «нервных» веществ «дает вначале весьма спутанную и неопределенную картину общего действия».

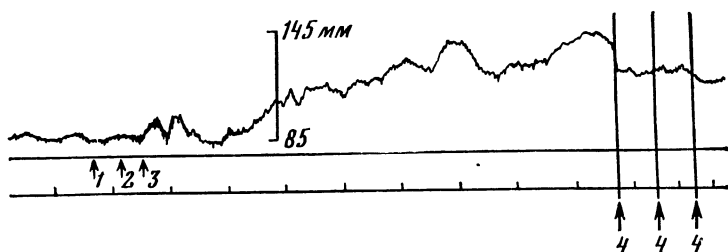


Рис. 21. Артериальное давление у собаки при введении 0,01 мг гистамина в боковой желудочек мозга

Первая стрелка (1) — введение физиологического раствора; между стрелками 2 и 3 введен гистамин; перерыв кривой 10 мин (по Вейнбергу, 1937)

Такую своего рода спутанность и неопределенность удастся в настоящее время устранить изучением действия веществ при прямом введении в мозг — методом обхода ГЭБ.

Если изучение механизма действия лекарств на мозг решается сравнительно просто путем введения вещества прямо в мозг, то решение вопроса о механизме действия в нормальных физиологических условиях биогенных нейроактивных веществ, постоянно циркулирующих в крови, является несколько сложным. Возникает вопрос, имеет ли какое-либо физиологическое значение описанная выше противоположная реакция организма на центральное и периферическое действие нейроактивных веществ. Не всегда учитывается значение этой противоположной реакции организма. Иллюстрацией такого отношения является вывод из недавних исследований Била и Блейфа [Beal, Blich, 1979]. Они установили, что введение норадреналина в боковой желудочек мозга бодрствующей овце снижает артериальное давление, а карбохолина — повышает его. В заключение они считают, «что повышение концентрации норадреналина и карбохолина в боковом желудочке

мозга мешает (служит препятствием) центральной нервной системе в регуляции функции сердечно-сосудистой системы бодрствующих овец» (с. 252). Авторы, по-видимому, убеждены, что норадреналин всегда повышает артериальное давление, а карбохолин его понижает. Они загипнотизированы периферическим действием этих веществ. Изменение же обычной реакции под влиянием центрального действия этих веществ является, по их мнению, «мешающим фактором». Они не допускают такой своего рода «физиологический абсурд», который наблюдали в своих экспериментах.

Этот вывод свидетельствует о том, что авторы не учитывают физиологического значения противоположной реакции организма на центральное и периферическое действие норадреналина и карбохолина. Отсюда следует, что решение этого вопроса имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение, особенно в клинике нервных заболеваний.

Правильное решение этой проблемы связано с изучением проницаемости ГЭБ для соответствующих веществ при различных функциональных состояниях организма.

В нашей лаборатории аспирант А. А. Розов [1971, 1972] исследовал изменение проницаемости ГЭБ для K^{42} и Ca^{45} при различных состояниях вегетативной нервной системы. Он показал, что при внутривенном введении карбохолина, вещества возбуждающего парасимпатическую нервную систему, отмечается повышение проницаемости ГЭБ для K^{42} и понижение — для Ca^{45} , что ведет к активации симпатических центров. Эти опыты, таким образом, показывают, что возбуждение парасимпатической нервной системы повышает проницаемость ГЭБ для калия, его накопление в мозге ведет к возбуждению центров симпатической нервной системы.

Наряду с этим А. А. Розов исследовал влияние внутривенного введения адреналина, возбуждающего симпатическую нервную систему, на проницаемость ГЭБ для K^{42} и Ca^{45} . Он показал, что при возбуждении периферических клеток симпатической нервной системы повышается проницаемость для Ca^{45} и понижается — для K^{42} , в мозге накапливаются ионы кальция и понижается содержание ионов калия.

Сопоставляя результаты этих опытов, следует отметить, что возбуждение парасимпатической нервной системы повышает проницаемость ГЭБ для калия, т. е. своего рода парасимпатико-миметического вещества, а его накопление

в мозге является фактором, возбуждающим симпатические центры.

При рассмотрении аналогичным путем влияния возбуждения симпатической нервной системы на периферию выявлено, что повышается проницаемость ГЭБ для кальция (симпатико-миметического вещества), а его накопление в мозге ведет к возбуждению парасимпатических центров.

Таким образом, повышение функционального состояния одного отдела вегетативной нервной системы через соответствующее изменение проницаемости ГЭБ активирует функцию другого отдела вегетативной нервной системы.

Значение функционального состояния организма удалось так же установить при изучении действия инсулина. Как было показано выше, значительное снижение содержания сахара в крови ведет к повышению проницаемости ГЭБ для инсулина, а накопление инсулина в мозге ведет к активации симпатических центров и соответствующему повышению содержания сахара в крови.

Отсюда следует, что поставленный выше вопрос о значении противоположной реакции организма на центральное и периферическое действие ряда веществ решается положительно. Эта противоположная реакция имеет физиологическое значение в реализации гуморальной регуляции функций.

Роль ГЭБ в нейрогуморальной регуляции. В нейрогуморальной регуляции физиологических процессов участвуют вегетативная нервная система и различные биогенные нейроактивные вещества. К таким химическим веществам биогенного происхождения следует отнести медиаторы, гормоны, некоторые ионы, а также специфические и неспецифические продукты жизнедеятельности различных органов, которые Л. С. Штерн объединила термином «метаболиты».

Из многочисленных исследований по физиологии ГЭБ следует, что участие ГЭБ в регуляции функционального состояния различных структур центральной нервной системы может быть реализовано только в том случае, если вещества, которые в основном и определяют функциональное состояние соответствующих структур мозга, проникают через ГЭБ.

Поскольку функция ГЭБ определяет и регулирует относительное постоянство состава и свойств внутренней среды мозга, это находится в тесной связи и с химическим составом мозга. Изучение функции ГЭБ способствует

также исследованию и нейрохимии мозга. В этом отношении очень интересно мнение академика П. К. Анохина. Он считал, что «в настоящее время нейрохимический подход к объяснению деятельности нейрона приобретает глобальное значение, т. е. охватывает важные химические превращения в нейроне, который классическая нейрофизиология, как правило, игнорирует» [Анохин, 1974, с. 4].

Выше было показано, что многие биогенные вещества вызывают противоположные реакции организма в зависимости от их действия на центральные или периферические элементы вегетативной нервной системы. На основе большого числа таких исследований процесс регуляции с участием ГЭБ можно представить схематически в следующем виде. Например, накопление ацетилхолина в организме или подобных ему веществ ведет к повышению проницаемости ГЭБ для холиномиметиков, которые, проникнув в мозг, вызывают возбуждение симпатических центров и соответствующую реакцию на периферию. Накопление же в организме катехоламинов ведет к повышению проницаемости ГЭБ симпатомиметиков, которые, проникнув в мозг, повышают активность парасимпатических центров и вызывают соответствующую реакцию периферических парасимпатических элементов. В конечном счете благодаря таким процессам изменяется функциональное состояние вегетативной нервной системы, а соответственно этому изменяются и многие вегетативные процессы, которые находятся под регулирующим влиянием вегетативных центров.

В качестве еще одного примера подобной регуляции приведем роль ГЭБ в действии инсулина. Накопление инсулина в организме и возникновение соответствующей гипогликемической реакции являются факторами, повышающими проницаемость ГЭБ для инсулина. Проникнув в мозг, инсулин вызывает в организме не гипогликемию, а гипергликемию, восстанавливая тем самым исходное состояние, т. е. до развития гипогликемии.

Таким образом, функция ГЭБ способствует переключению функционального состояния одного вегетативного центра на другой. Торможение одного центра сопряжено с возбуждением другого. В таком переключении проявляется обратная химическая связь, в реализации которой принимает активное участие функция ГЭБ. Его функция, по нашему мнению, объединяет нервный и гуморальный пути. Пока в этом направлении исследовано сравнитель-

но подробно действие только ацетилхолина и катехоламинов. Недостаточно исследована роль ГЭБ в регуляторном влиянии как многих гормонов, так и ряда других нейроактивных веществ.

Значительное внимание уделяется в последнее время изучению роли холиномиметиков и моноаминов как в развитии эмоциональных реакций, так и в создании психофармакологических препаратов.

На основе экспериментальных данных о противоположной реакции организма на центральное и периферическое действие ряда биогенных нейроактивных веществ можно предположить следующее об участии функции ГЭБ в нейрогуморальной регуляции физиологических процессов: 1) накопление в крови медиаторов, гормонов, ионов (соответствующее функциональному состоянию организма) является фактором, повышающим проницаемость ГЭБ для данного медиатора, гормона или иона; 2) понижение содержания в крови медиаторов, гормонов или ионов (соответственно данному функциональному состоянию организма) является фактором, понижающим проницаемость ГЭБ для этих веществ; 3) такая закономерность может иметь место только для тех биогенных нейроактивных веществ, которые вызывают противоположную реакцию организма при центральном и периферическом действии.

В заключение следует отметить, что было бы неправильным считать, что барьер всегда является препятствием для проникновения веществ в мозг. Приведенный материал показывает, что ГЭБ является и фактором, облегчающим в особых условиях проникновение функционально необходимых веществ в мозг.

«Были времена, пишет Брэдбери [1983], когда гематоэнцефалический барьер пользовался дурной славой, своего рода мифа, в который верили лишь отдельные одержимые физиологи и фармакологи. К счастью, в настоящее время положение изменилось, и я имею возможность объединить большое число экспериментальных данных, не только подтверждающих существование гематоэнцефалического барьера, но и проливающих яркий свет на его функцию и ультраструктуру».

Гематотестикулярный барьер

Семенники (текстикулы) обильно снабжены большой и разветвленной сосудистой сетью, что способствует интенсивной доставке питательных веществ. Иннервируются текстикулы симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами.

Мужская половая железа — яичко — покрыта белковой оболочкой, с которой срастается листок серозной оболочки. Паренхима (т. е. ткань яичка) образована многими семенными извитыми канальцами, покрытыми довольно плотной оболочкой. Последняя состоит из пластинок соединительной ткани. Просвет канальцев выстлан клетками. С началом половой зрелости и сперматогенеза (образование сперматозоидов) количество семенных клеток увеличивается. С наступлением старости прекращается сперматогенез, исчезают семенные клетки. Основная масса семявыносящих путей находится в придатке яичка.

Из краткого описания основных структур яичка видно, что оно окружено многими соединительнотканными образованиями. Эти структуры фактически являются основой специфического защитного и регуляторного образования, которым является гематотестикулярный барьер. С. С. Райцина и А. И. Давыдова [1973] считают, что барьерную функцию ГТБ выполняют стенки сосудов, собственно оболочка семенных канальцев, клеток Сертоли и т. п. Бэннет (1959 г.) считает, что капилляры семенников по ультраструктуре близки к капиллярам мозга.

При изучении использования аминокридиновых красителей было установлено, что они окрашивают все ткани, за исключением центральной нервной системы и семенников. Эти исследования способствовали возникновению представления о гематотестикулярном барьере. Интересно, что независимо друг от друга Манчини [Mancini, 1964], Чиквоин [Chiquoine, 1964] и С. С. Райцина [1964] предположили существование гематотестикулярного барьера, но этот термин ввел в литературу Сэтчел [Setchel, 1967] только в 1967 г. Следует при этом подчеркнуть, что ГТБ также обладает высокой резистентностью. При сопоставлении проницаемости различных ГТБ нами в 1968 г. было отмечено, что наименьшей проницаемостью для ряда веществ характеризуются мозг и тестикулы, в настоящее время сюда следует добавить и гематоофтальмический барьер.

Нарушение проницаемости ГТБ является, по-видимому, фактором патогенеза и некоторых заболеваний. Так, советские биологи С. С. Райцина и М. Н. Ниловская [1967] наблюдали, что нарушение проницаемости ГТБ является важным компонентом деструкции семенника у иммунизированных животных. Точно так же травма семенника приводит к изменению проницаемости гематотестикулярного барьера.

Следует также отметить, что высокая резистентность ГТБ возникает в основном в постнатальный период.

При экспериментальной ишемии семенника (перевязка внутренней семенной артерии) наступает значительное изменение проницаемости не только ГТБ, но и надпочечников и гипофиза для меченого фосфора.

Точно так же нарушение венозного оттока от левого семенника у крыс ведет к нарушению и в сперматогенном эпителии правого нормального семенника. У мужчин, страдающих бесплодием, выявлено разнообразие форм патологических изменений в сперматогенном аппарате.

Расстройство кровообращения в половых железах (в яичниках и семенниках) ведет и к нарушению их функции [Котурбаш и др., 1978].

При травме семенника нарушается тонкое строение основных структурных компонентов ГТБ, что в конечном счете вызывает нарушение сперматогенеза.

Хотя изучение функции ГТБ начато сравнительно недавно, но уже получен ряд экспериментальных данных, свидетельствующих, что нарушение внутренней интимной среды половых желез в результате изменения функции ГТБ сопровождается расстройством и сперматогенеза.

Уже в настоящее время следует согласиться с представлением С. С. Райчиной и А. И. Давыдовой [1973], что «открытие ГТБ, так же как в свое время открытие ГЭБ, представляет не только общебиологический интерес, но имеет и важное практическое значение. Уже сейчас можно рекомендовать клиницистам для эффективного лечения различных заболеваний яичек учитывать возможность изменения проницаемости ГТБ под влиянием инфекционных, гормональных и других факторов и связанного с этим вовлечение в развитие патологического процесса аутоиммунного компонента, с одной стороны, и разную степень проницаемости ГТБ в отношении вводимых лекарств — с другой» (с. 122). Не исключена возможность, что ГТБ участвует и в генетической защите. Возможно также участие функции ГТБ и в реакции организма на мутационные процессы. По-видимому, ГТБ имеет немаловажное значение в защите генома половых гамет от альтерирующих воздействий.

Можно также предполагать, что высокая резистентность ГТБ явилась серьезным фактором эволюции относительного постоянства видовых особенностей животного организма. Нарушение функции ГТБ является одним из патогенетических факторов и некоторых заболеваний половой сферы.

Плацентарный барьер (ПБ)

Наряду с другими барьерными механизмами Л. С. Штерн в 1927 г. обратила внимание на то, что между кровью матери и плода существует барьер, который, с одной стороны, регулирует переход веществ, необходимых плоду, с другой — обладает защитной функцией, которая ограждает плод от поступления в него из крови матери веществ, физиологически чуждых плоду. Этот барьер Л. С. Штерн назвала плацентарным. Уже в первых исследованиях по физиологии плацентарного барьера Л. С. Штерн указывала, что он обладает такой же функцией, как и гематоэнцефалический барьер.

В дальнейшем установлено, что плацента является образованием, которое создается самим плодом. Плацента функционирует на протяжении всего антенатального (до рождения) периода. Профессор И. А. Аршавский с сотрудниками установили ряд физиологических процессов, определяющих функцию плацентарного барьера. Они указывают, что почти с самого начала развития плода происходит образование зародышевой плаценты. Из эндометрии матки образуется материнская часть плаценты. Таким образом, плацента состоит из двух слоев — материнского и зародышевого.

Развивающийся зародыш сам активно организует плацентарный барьер и тем самым определяет свойства своей внутренней среды. В этом состоит особое отличие плацентарного барьера от других гистогематических барьеров. Следует также иметь в виду, что в организации плаценты имеет большое значение и материнский организм.

И. А. Аршавский указывает, что еще в фазу эструса, до начала имплантации, с возникновением половой доминанты материнский организм участвует через ряд гормональных воздействий в формировании плода.

В настоящее время различают пять видов плацент.

Первый тип (диффузный) — у лошадей, верблюдов и свиньи. Это наиболее значительный по толщине, многослойный плацентарный барьер.

Второй тип — плацента у жвачных (коров, овец) синдесмохоральная.

Третий тип — плацента у хищных (собак, кошек).

Четвертый тип — плацента гемохоральная насекомоядных, мышковых, грызунов, приматов до человека включительно.

Пятый тип — гемоэндотелиальная плацента, имеется

у некоторых грызунов и зайцеобразных (морские свинки, кролики).

Плацента у человека относится к гемохориоидальному типу, характеризуется она относительно плотным соединением хориона развивающегося эмбриона и плода с эндотермием матки.

Обмен совершается между материнской кровью (МК) и фетальной кровью (ФК) (фетальная кровь — кровь плода).

Следует подчеркнуть, что селективная проницаемость плацентарного барьера (ПБ) находится в зависимости от числа слоев плаценты и от скорости перехода физиологически необходимых веществ из МК в ФК. Специальными опытами было

установлено, что при насыщении материнского организма глюкозой она быстрее переходит через ПБ у крольчих (пятый тип), чем у кошек и собак (четвертый тип).

Следует отметить, что рост площади плаценты отстает от роста и веса плода (рис. 22). У человека вес плаценты со второго месяца беременности и до конца увеличивается в 15–20 раз, а вес плода за этот же период — почти в 200 раз.

Количество питательных веществ и кислорода, переходящих от матери к плоду, находится в зависимости не только от величины плаценты, но и от особенностей развивающегося плода.

Развитие плода сопровождается в нормальных условиях усилением деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, скелетно-мышечной систем [Аршавский, 1977]. В результате этих реакций, пишет И. А. Аршавский, увеличивается скорость кровообращения плода и количество крови, протекающей через капилляры плаценты.

Поскольку основная функция ПБ состоит в регуляции проницаемости, этому процессу уделяется большое внимание.

И. А. Аршавский отмечает, что вопрос о проницаемости ПБ до сего времени решается противоречиво. Он счи-

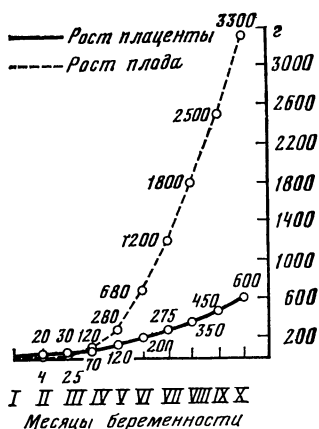


Рис. 22. Кривые изменения веса (г) плаценты и плода человека в течение беременности (по И. А. Аршавскому, 1977)

тает, что в подавляющем числе исследований не учитывалось нормальное функциональное состояние матери, особенно в условиях нормально протекающей беременности или при ее нарушении.

При нормальной беременности отмечаются изменения в слизистой матке и преобразования в кислотно-щелочном гомеостазе.

При торможении гестационной доминанты, при действии различных стрессовых раздражений алкалитические (щелочные) черты гомеостаза сменяются на ацидотические (кислотные). У человека при этом могут возникать, даже при нормальной беременности, токсикозы от средних до тяжелых форм.

Основные функции плаценты состоят в том, чтобы плоду обеспечить дыхательную или, точнее, газообменную функцию, пищеварительную и выделительную функции. Очень важно значение плаценты в обмене кислородом и углекислотой между материнской и фетальной кровью. В этой связи следует обратить внимание на особое направление тока крови как в сосудах материнской части плаценты, так и в капиллярах пупочных сосудов фетальной части плаценты. В отличие от взрослых у плода оба потока направляются противоположно. Навстречу венозной материнской крови течет венозная кровь пупочных артерий. Такое направление потока облегчает газообмен и обмен веществ между матерью и плодом.

Обеспечение плода кислородом и выделение углекислоты достигается увеличением легочной вентиляции у матери. Содержание кислорода в крови матери возрастает по сравнению с обычным, не беременным состоянием. Следует подчеркнуть, что артериальная кровь плода в этих условиях характеризуется некоторой гипоксемией, что в соответствии с исследованиями И. А. Аршавского имеет важное регуляторное значение в отношении интенсивности дыхания.

Очень интересные эксперименты проведены на беременных крольчихах. В последнюю треть беременности их подвергали воздействию гипоксии. При этом развивались адаптивные реакции, которые состояли в усилении кровообращения плода. В результате у подопытных крольчих рождалось потомство большего веса по сравнению с контрольными.

Наряду с обеспечением плода кислородом и выделением углекислоты немаловажное значение имеет и питание плода. При этом было установлено, что физиологи-

чески необходимые вещества проникают из крови матери через ПБ. Углеводы проникают только в виде моносахаридов.

Липиды перед переходом через ПБ расщепляются липазой на жирные кислоты и глицерин, которые довольно легко диффундируют через ПБ.

Особенно важное значение для плода имеет проницаемость ПБ для белка. Этот вопрос до сего времени является спорным. Наряду с этим установлено, что ПБ проницаем для некоторых аминокислот, а это является чрезвычайно важным фактором для развития плода. Рядом работ показано, что плацента способна синтезировать альбумины и глобулин.

Следует все же считать, что белки не проникают через ПБ.

Принципиально важным является проникновение через ПБ иммунных тел (антигенов и антител). Не останавливаясь на проницаемости всех типов плаценты, считаем целесообразным отметить, что гемохориальная плацента человека проницаема не только для антител, но и для антигенов. Этот факт имеет важное не только физиологическое, но и, вероятно, патофизиологическое значение.

Сравнительно высокая проницаемость ПБ обнаружена для натрия, кальция, железа, калия, фосфора.

Проницаемость ПБ для витаминов характеризуется очень высокой селективностью. Каротин, аскорбиновая кислота легко проникают через ПБ, а витамин А почти не проникает. Наряду с этим в фетальной крови содержится по сравнению с материнской кровью более высокое количество витаминов В₁, В₉, В₁₂.

Особого внимания заслуживает проницаемость ПБ для воды. Установлено, что тяжелая вода проникает через ПБ. Проницаемость ПБ для тяжелой воды возрастает со сроками беременности: чем позже срок беременности, тем больше проницаемость ПБ для тяжелой воды. Таким образом, из приведенных основных фактов видно, что проницаемость ПБ имеет важное значение для нормального развития плода.

В связи с особым значением гормонов и медиаторов в общей регуляции физиологических процессов представляет большой интерес проницаемость ПБ для этих веществ; следует отметить, что решение этих вопросов сопряжено в первую очередь с большими методическими трудностями в отношении точной идентификации веществ, проникающих через ПБ. В этом отношении важ-

ным методическим приемом может являться использование гормонов, медиаторов, меченных радиоактивными изотопами. Но, к сожалению, этот метод пока не нашел широкого применения.

Проницаемость ПБ для тироксина отмечена только после 24—25 дней беременности у крольчих, а у морской свинки — со второй половины беременности [Мицкевич, 1957].

Неоднократно описывалось, что половые гормоны проникают через ПБ, что определялось по набуханию срамных губ у новорожденных и выделению секрета из влагалища, а также выделению так называемого «молока ведьмы» из молочных желез.

Проницаемость ПБ для инсулина служила предметом ряда исследований. Клинические наблюдения показали, что у беременных диабет встречается крайне редко, во время беременности отмечается даже некоторое ослабление диабета. Такой феномен наблюдается даже при ранних сроках беременности, когда у плода еще не заложена инсулиногенная функция поджелудочной железы. Высокая молекулярная масса инсулина (35 000), по мнению некоторых авторов, может служить препятствием переходу инсулина из ФК в МК. Против такого предположения свидетельствуют наши опыты, когда меченый инсулин проникает через ГЭБ в условиях значительной гипогликемии. Рассматривая проницаемость ПБ для инсулина по аналогии с его проникновением через ГЭБ, следует, по-видимому, считать, что ПБ непроницаем для инсулина как в направлении МК→ФК, так и в направлении ФК→МК.

Высокое физиологическое значение катехоламинов (адреналина и норадреналина) определяет необходимость выяснения вопроса, проницаем ли для них ПБ. И. А. Аршавский считает, что ПБ непроницаем для адреналина. Это связывается с высоким наличием в МК моноаминоксидазы в плаценте. С этим фактом несовместима преобладающая активность симпатической нервной системы сердца во внутриутробной жизни плода. По-видимому, для достоверного решения данного вопроса следует использовать меченый адреналин или норадреналин, а также ингибиторы фермента моноаминоксидазы типа ипрониазида.

Об отсутствии проницаемости ПБ для адреналина и других катехоламинов свидетельствуют следующие факты. Плоды кроликов и крыс в последнюю треть беременности характеризуются высоким содержанием катехол-

аминов — 4,7—6,0 мкг%, а в обычном состоянии взрослых небеременных — 0,8—1,6 мкг%.

Наряду с этим следует отметить, что высокое содержание ацетилхолинэстеразы у плодов собак, особенно в последнюю треть беременности, характеризует «преобладающий симпатoadреналовый фон регуляции плода».

Большинство исследователей считают, что ацетилхолин в условиях нормально протекающей беременности не проникает через ПБ. Между тем имеется давний эксперимент, который показывает, что ацетилхолин проникает через ПБ. Речь идет об эксперименте, связанном с установлением роли ацетилхолина как медиатора блуждающего нерва у теплокровных животных.

После исследований Леви по установлению наличия медиатора ацетилхолина на сердцах лягушек многие (Рийан, Платнер, Гейманс, Турнад, Шаброль, Малланс-Жак) стали изучать возможность образования ацетилхолина и в сердцах теплокровных животных, но никто из них не подтвердил результатов Леви. Поэтому было предположено, что образование вагусовещества свойственно только холоднокровным животным. Однако случай помог достоверно решить эту проблему. Гэнсен и Реч [Hansen, Rech, 1932] установили, что раздражение блуждающего нерва у беременных морских свинок вызывает замедление сердечной деятельности не только у матери, но и у плода. Удача в этом опыте зависела от выбора животного. Оказалось, что в крови морской свинки содержится минимально активная ацетилхолинэстераза, расщепляющая ацетилхолин. Благодаря этому удалось обнаружить вагусовещество и у теплокровных животных. В крови же других теплокровных животных содержится высокоактивная ацетилхолинэстераза.

Исследования Гэнсен и Реч наряду с тем, что они установили наличие медиатора ацетилхолина и у теплокровных, показали, что образовавшийся ацетилхолин при раздражении блуждающего нерва переходит через плацентарный барьер морской свинки и вызывает замедление сердечного ритма у плода.

Пользуясь случаем, следует подчеркнуть, что изучение проницаемости ПБ должно вестись, как и при других ГГБ. Важное значение в этом отношении должно быть отведено изотопному изучению проницаемости.

Проблема проницаемости ПБ имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, особенно для клинической практики. В этом отношении особенно

важным является изучение проникновения в плод вирусов, бактерий и простейших (малярийных плазмодий и токсоплазм). Всякого рода инфицирование и инвазирование плода различными вирусами представляет огромную опасность для потомства. «Сколь поистине,— пишет И. А. Аршавский,— катастрофическими были бы последствия для человечества, если бы в каждом случае носительства матерью вирусов, бактерий и простейших имел бы место их переход через ПБ и тем самым инфицирование или инвазирование развивающегося организма» [Аршавский, 1977, с. 460].

У крольчих при нормально протекающей беременности стафилококки не проникают через ПБ. Нарушение резистентности ПБ наблюдается только при различных патологических состояниях.

Особое значение имеет ПБ при нарушении его защитной функции, когда в плод проникают токсоплазмы. Следует отметить, что до сих пор вопрос о проницаемости ПБ для токсоплазм у беременных женщин решается противоречиво. Одни авторы подчеркивают, что при латентно протекающей форме токсоплазмоза во время беременности развивается инвазирование плода. Наряду с этим иногда наблюдается точно диагностированный токсоплазмоз у беременной, но плод остается стерильным.

Если бы не существовало в значительном количестве у женщин, больных токсоплазмозом, высокой резистентности ПБ, то это заболевание стало бы бичом для человечества.

Несмотря на многочисленные исследования по физиологии ПБ, до сих пор не изучена возможность повышения селективной резистентности ПБ. Такие исследования, безусловно, оказали бы положительное влияние на повышение рождаемости здорового потомства.

Заболевание сифилисом в ранние сроки беременности ведет в большинстве случаев к прекращению развития зародыша в связи с ранней дородовой смертностью, вызываемой торможением гестационной доминанты. Заболевание в среднюю треть беременности вызывает инфицирование плода в результате перехода спирохет через ПБ. При заболевании в конце беременности плод не инфицируется, так как спирохеты в этот период не проникают через ПБ. Если же сифилитическая инфекция даже в конце беременности осложнена токсемией, то при этом функционально нарушенном плацентарном барьере плод может быть также инфицирован.

Представленный материал показывает, что регуляция проницаемости ПБ совершается в соответствии с функциональным состоянием организма беременной матери. Очень важно, что нарушение защитной функции ПБ наблюдается при торможении гестационной доминанты (от фр. *gestation* — состояние беременности — господствующий или от лат. *domine* — господствовать).

При экспериментальном неврозе у крольчих на 15–20-й день беременности оказалось, что стафилококк переходит через ПБ у тех плодов, которые обнаруживают достаточную подвижность и жизнеспособность; у плодов, которых в связи с экспериментальным неврозом постигла внутриутробная смерть, а также у плодов со сниженной жизнеспособностью стафилококки не переходили через ПБ.

В большой серии экспериментов И. А. Аршавский исследовал ряд стрессорных воздействий (голодание, анемическую гипоксию, инфицирование стафилококком, инвазию токсоплазм, раздражения, вызывающие экспериментальный невроз методом сшибки). Установлено, что независимо от формы стрессорное раздражение беременных крольчих вызывает выраженную инволюцию желтого тела и нарушение образования физиологически полноценной плаценты, что сочетается с повышенной проницаемостью ПБ.

Стрессорные раздражения в эмбриональном периоде ведут к образованию ряда уродств. При действии же стресса в фетальном периоде возникает физиологическая незрелость.

На этом основании следует считать, что систематическое назначение лекарственных веществ беременной матери в дозах, могущих вызвать торможение гестационной доминанты, в интересах плода следует считать противопоказанным.

На основании своих исследований И. А. Аршавский считает, «что общий физиологический механизм, через посредство которого нарушается нормальное течение беременности и тем самым нормальное развитие зародыша, очевидно, исключает необходимость регистрационного изучения чрезвычайно многочисленных и разнообразных агентов, вредно действующих на организм беременной матери и тем самым на развивающийся эмбрион и плод» [Аршавский, 1965, с. 255].

Среди биогенных нейроактивных веществ особое значение имеет гистамин. Он оказывает воздействие на

многие физиологические процессы, особенно как один из факторов, определяющих аллергическую реакцию. Многообразное физиологическое действие гистамина служит основанием для изучения проницаемости ПБ для него.

И. А. Аршавским [1965] было установлено, что действие гистамина на плод собаки оказывает значительно более слабое влияние на артериальное давление по сравнению со взрослой собакой. Внутривенное введение гистамина беременной собаке вызывает резкое падение артериального давления у матери, а у плода отмечается только постепенное его снижение. Внутривенное введение беременным крольчихам гистамина не изменяет артериального давления у плода. Таким образом, эти исследования показывают, что у собак наблюдается незначительная проницаемость ПБ для гистамина. Наряду с этим у крольчих ПБ резистентен для гистамина. На основании ряда исследований Е. И. Кричевская и В. Н. Диш [1967] пришли к выводу, что гистамин необходим для развития плода и его значение состоит в регуляции проницаемости ПБ. Л. Б. Утевская [1967] показала, что гистамин повышает проницаемость ПБ для флуоресцеина натрия.

Введение матери даже больших доз адреналина не изменяет артериального давления у плода, что указывает на высокую резистентность ПБ для адреналина. Эти исследования имеют значение для понимания стрессорной реакции плода.

Представленные исследования по проницаемости ПБ свидетельствуют об особом значении ее для нормального развития плода.

Следует подчеркнуть, что весь антенатальный цикл проходит на основе адаптационных процессов эмбрионального и фетального периодов, которые определяются в основном функцией плацентарного барьера. Регуляция гомеостаза развивается в функциональной зависимости на основе принципа доминанты нейрогуморальной регуляции с превалированием симпатической адренергической системы.

Первые периоды постнатального развития после реализации антигравитационной реакции характеризуются постепенным включением и влиянием системы блуждающего нерва, в частности это проявляется в возникновении брадикардии.

Наследственно predetermined переходы из одного периода в другой под влиянием новых импульсов среды

развиваются в соответствии с принципом доминанты, преобразуемых нейрогуморальных механизмов регуляции, что обеспечивает новое функциональное состояние гомеостаза.

СТРЕСС И БАРЬЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Стресс как особое функциональное состояние организма, по существу, возник вместе с эволюцией животного организма. Это состояние приходит вместе с голодом, холодом, всякого рода грозными стихийными явлениями природы, схватками с врагом, жизненными драмами, положительными и отрицательными эмоциями, психическим напряжением. Еще в XVIII в. Франсуа де Ларошфуко писал, что внезапная немилость власти имущих поражает потерпевшего апоплексическим ударом [Ларошфуко, 1971, с. 217].

Стресс (Stress — напряжение) — это старое английское слово, но благодаря трудам канадского ученого Ганса Селье оно приобрело новое звучание не только в области биологии, физиологии и медицины, но даже в быденной жизни. Новый термин «стресс» стал очень популярным и довольно часто используется, когда необходимо точно определить одним словом общее физиологическое состояние человека, будь это эмоциональная реакция, состояние активности или реакция на необычные ситуации.

Приведенная характеристика стресса не расходится с определением самого Ганса Селье. Он так определял стресс: «Стресс — состояние неспецифического напряжения живой материи, которое проявляется реальными морфологическими изменениями в различных органах, и особенно в эндокринных железах, контролируемых передней долей гипофиза». Это было опубликовано в 1935 г. в статье по физиологии материнской плаценты. Эта специальная работа тогда не привлекла к себе особого внимания. Все же сравнительно скоро проблема стресса стала одной из очень популярных. Ежегодно публикуются тысячи статей, в которых рассматривается, с одной стороны, значение стресса в развитии разных функциональных состояний организма, и с другой — компоненты, составляющие реакцию стресса. С этой точки зрения важное значение приобретает внутренняя среда органов, участвующих в создании реакции стресса.

В художественной литературе нередко описывают особые эмоциональные переживания. В качестве такого примера следует привести описание в повести «Фауст» И. С. Тургеневым необычной реакции, которая привела к трагическому концу. Героиня повести встретила с давним знакомым, в которого она была когда-то влюблена, но по настоянию матери брак не состоялся. И. С. Тургенев так описывает события после неожиданной встречи: «Вчера ввечеру пошла в сад и вдруг вернулась вне себя, перепуганная. На вопросы не отвечает... почью открылся бред... забытие, через две недели она скончалась» [Тургенев, 1980, с. 127]. Характеризуя «этот случай», Н. Г. Чернышевский отмечал, что у бедной женщины сделалась нервическая горячка. Используя современные термины, это состояние можно характеризовать как появление отрицательных эмоций, которые вызвали сильный стресс, закончившийся так печально.

В настоящее время проблема стресса значительно расширилась, его связывают с различного рода эмоциями, экстремальными воздействиями, непосильной физической нагрузкой на организм, болевыми раздражениями и т. п. и т. д.

Очень верно дает психофизиологическое описание боли Григор Абашидзе ¹:

«Боль не пугает. .
Мы боли боимся болезненно.
От боли бежим —
до смешного болезненно.
Хотя если живы,
то надо ценить каждый миг,
Пока еще тело способно стонать
И способна душа на крик».

Физиологически оправдана мысль, что восприятие боли является существенным свойством жизни.

Особенность стрессорных реакций организма состоит в том, что человек способен адаптироваться к воздействию внешней среды. В этом отношении показательна его способность к перенесению даже необычных, экстремальных условий, особенно тогда, когда они синтезируются с вы-

¹ Григор Абашидзе. Боль.— Лит. газ., 1981, 2 дек.

соким психическим накалом, когда удастся преодолеть чрезвычайно трудные и обычно невыносимые, очень интенсивные, травмирующие воздействия внешней среды.

Синтез биологических реакций и патриотического долга приводит к резкому повышению сопротивляемости и функциональной готовности организма. Примером такой реакции является героическая жизнь Героя Советского Союза Мересьева, который в неимоверно трудных условиях победил и боль, и лишения. Это убедительно описал Борис Полевой в известной книге «Повесть о настоящем человеке».

Н. Яшина описала почти аналогичный случай («Правда», 1982, 4 мая). Во время Великой Отечественной войны гвардии лейтенант Аркадий Иванович Пауткин, выиграв бой, упал, «вдруг голос его затих, он почувствовал сильную боль, в глазах помутнело... очнулся — кругом ни души; орудия молчат, вокруг красный снег, попытался крикнуть, подняться — не смог. Ощутил на своей шее мягкие теплые руки матери и слышал слова: «Сынок, будь сильным, мужественным». Осознал, что он один на один с воюющей вьюгой... ползи! приказал себе — он полз ... на восьмой день лейтенанта обнаружили разведчики. Лежал лицом вниз. Мороз сковал тело, дыхание еле теплилось... врач сказал — отморожены руки и ноги... пришел в себя только в полевом госпитале. Вначале пожалел, что не погиб, затем решил: „нужно жить“».

Это свидетельствует о наличии в человеческом организме физиологических возможностей переносить даже такие очень тяжелые воздействия.

Уместно вспомнить еще раз стихотворение Абашидзе:

«И будем наградой считать, если будет нам больно
И если от боли чужой станет больно невольно».

Заслуживает также особого внимания и рассказ Дэвида Ливингстона, известного исследователя Африки, врача по образованию, который приводят М. и Б. Гржимек в книге «Серенгети не должен умереть»:

«Однажды лев схватил Ливингстона и потащил его в зубах в кусты. К счастью, спутник Ливингстона через минуту отогнал хищника. Ливингстон так рассказал об этом происшествии: „Лев отвратительно зарычал мне в самые уши и потряс так, как фокстерьер трясет пойманную крысу. Я впал как бы в шоковое состояние, вызвавшее

ступор — ощущение, испытываемое, наверно, мышью, когда ее хватает кошка; у меня пропала всякая восприимчивость к боли, несмотря на то что я совершенно не терял сознания. Это напоминает состояние пациента, находящегося под местным наркозом. Когда больной видит все манипуляции хирурга, но кожа не чувствует. Это ни с чем не сравнимое состояние не было следствием каких-либо душевных переживаний, просто шок начисто стер все ощущения страха и выключил всякое чувство ужаса даже от непосредственной близости разъяренного льва“». Учитывая, что Ливингстон врач, следует с большим уважением отнестись к этому описанию. Выражая это в современных терминах, следует считать, что это была классическая форма стресса, которая, к счастью, закончилась благополучно.

Мобилизацию внутренних ресурсов организма в борьбе за существование очень демонстративно приводит Сетон-Томпсон при описании истории черного лиса Домино. Во время грандиозной облавы на этого лиса, который очень досаждал фермерам, часто унося у них домашнюю птицу, Белоградка, самка Домино, оказалась в большой опасности, она упала в воду и резко закричала. Этот крик услышал Домино и отвлек всю облаву на себя. При создавшейся угрозе он вскочил на льдину, увлекая облаву за собой, его жизни угрожала большая опасность, но, несмотря на ранение, выскочил на берег и очутился на твердой земле. Напряжением всех сил он спас и себя и Белоградку.

Это напряжение, безусловно, следует рассматривать как своего рода стрессорную реакцию. Экспериментальное изучение стресса дает возможность подойти к выявлению и некоторых механизмов его развития.

При экспериментальном изучении травматического шока, который является одним из видов стрессорной реакции, были изучены регуляторная и защитная функции гематоэнцефалического барьера. Многочисленными исследованиями в Институте физиологии АН СССР было установлено, что при травматическом шоке наступает снижение содержания ионов калия в ЦСЖ и повышение содержания ионов кальция. В результате снижается соотношение ионов К/Са. Сопоставляя эти изменения с характеристикой вегетативных центров, следует считать, что такое содержание ионов характерно для угнетения функции симпатических центров и некоторого возбуждения

парасимпатических. Этому соответствует и резкое снижение артериального давления, ослабление сердечной деятельности и угнетение дыхательной функции. Наряду с этим нарушалась и защитная функция ГЭБ.

В экспериментальных условиях удалось устранить эти реакции травматического шока путем введения в желудочки мозга ионов калия, которые при таком введении активируют симпатические центры, что нами было установлено и описано выше (с. 97).

Для понимания механизма восстановления и устранения шоковой реакции следует вспомнить, что в первой фазе стресса наступает возбуждение симпатической нервной системы, что в соответствии с нашими исследованиями, приведенными выше, должно способствовать повышению проницаемости катехоламинов в мозг, активации парасимпатических центров и является, по-видимому, одним из факторов развития шока. Этим следует объяснить и эффективное действие ионов калия при прямом действии на мозг. Таким образом, благодаря обратной химической связи, в которой ведущая роль принадлежит ГЭБ, реализуется устранение шоковой, т. е. стрессорной, реакции.

Принципиальное значение для понимания механизма развития стрессорных реакций имеют экспериментальные исследования Л. К. Алликметса с сотрудниками. Они в 1975 г. изучали возникновение агрессивно-оборонительной реакции, своего рода стресса, который связан с активацией симпатической нервной системы. Поскольку эта реакция связана с накоплением норадреналина в крови, то для получения агрессивно-оборонительной реакции они решили вводить норадреналин в 50 различных точек гипоталамуса. При таком введении они ни разу не наблюдали развития агрессивной реакции, т. е. стресса. Только при введении норадреналина в серое вещество удалось наблюдать кратковременную реакцию настораживания и саливацию. Следует напомнить, что повышение саливации, т. е. слюноотделения, является одним из показателей возбуждения системы блуждающего нерва, т. е. парасимпатической нервной системы.

Агрессивно-оборонительную реакцию удалось вызвать только при введении ацетилхолина (классического медиатора парасимпатической нервной системы) в разные точки гипоталамуса. На основании же исследований многих авторов установлено, как указывалось нами выше, что

ацетилхолин, введенный в обход ГЭБ, возбуждает симпатические центры.

Отсюда следует, что стрессорная реакция вызывает накопление адреналина и норадреналина в крови. При этом повышается проницаемость ГЭБ для катехоламинов, а при их действии на центры они активируют не симпатические, а парасимпатические центры. Такая реакция является, безусловно, фактором саморегуляции физиологических процессов, способствующих ослаблению стрессорной реакции и восстановлению нормального состояния организма.

Почти полвека ведутся исследования по проблеме стресса. Накоплен колоссальный материал не только в лабораториях Селье, но и во всем мире. Для некоторой характеристики объема исследований следует сослаться на список работ только Селье, приведенный в его монографии (Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960).

Этот список содержит 843 названия статей и 14 монографий, что свидетельствует не только о работоспособности Селье, но и о многочисленных исследованиях, развивающих проблему стресса.

В публикациях приводятся не только новые толкования проблемы, но и большое количество экспериментальных, патофизиологических и клинических наблюдений. Из них следует, что адаптация организма к действующим стрессорным факторам определяется адекватными изменениями регуляции физиологических процессов.

Стрессорные реакции, по существу, являются неспецифическими раздражителями организма. Их воздействия не обязательны для всех организмов в любых условиях. Они оказывают влияние только в специальных условиях воздействия внешней среды, специфических только для данного организма. В процессе эволюции не все организмы выработали у себя адекватную реактивность на все возможные воздействия и на все случаи жизни.

Каждый стрессор, действуя на организм, вызывает реакцию, специфическую для него при действии данного, необычного в основном раздражителя. В организме возникает реакция, связанная в конечном счете с развитием тех процессов, которые способствуют адаптации организма и регуляции физиологических процессов, направленном на сохранение относительного постоянства функций адекватно изменившимся условиям жизни. Они могут

быть кратковременными или длительными, т. е. они могут вести только к кратковременному изменению уровня относительного постоянства функции или же могут грубо нарушить это постоянство. В соответствии с этим организм располагает очень сложной, но в то же время чрезвычайно мобильной системой регуляторных механизмов. Они стоят на страже сохранения нормального состояния физиологических функций. Этому служат все функциональные системы, которые реагируют на стресс. Сюда следует отнести: 1) все органы чувств, интерорецепторы и экстрарецепторы; 2) кору головного мозга; 3) вегетативные центры; 4) вегетативную нервную систему; 5) всю гормональную систему; 6) функцию гематоэнцефалического барьера.

Действие стрессора через органы чувств активирует кору головного мозга, откуда импульсы через ретикулярно-лимбическую систему передаются в гипоталамус, в котором возбуждаются симпатические центры (заднее ядро).

Активные симпатические центры через симпатическую нервную систему стимулируют в мозговом слое надпочечников образование адреналина и норадреналина. В результате они накапливаются в крови.

Нами было показано, что активация симпатической нервной системы на периферии является фактором, повышающим проницаемость ГЭБ для адреналина и норадреналина, которые попадая в гипоталамус, активируют не симпатические центры, а парасимпатические (переднее ядро гипоталамуса). В результате функции этого регуляторного механизма, в основе которого находится обратная химическая связь, ослабляется реакция организма на действие стрессора. Таким образом организм защищается от воздействия стрессора.

Учитывая, что Селье придает особое значение передней доле гипофиза в развитии стресса, следует на пути реакции гипоталамуса поместить и гипофиз. Симпатические нервные волокна входят также и в гипофиз. Таким образом, гипофиз воспринимает импульсы, идущие от симпатикуса, и благодаря образованию соответствующих тропных гормонов передает их к соответствующим органам-мишеням. В данном случае нас особенно интересует адренокортикотропный гормон (АКТГ), который влияет на корковую часть надпочечника и способствует образованию кортикостероидов (КС). Накопление КС в крови сопро-

вождается, вероятно, и его накоплением в гипоталамусе при возможном повышении проницаемости ГЭБ для КС. Не исключается возможность, что накопление КС ведет к торможению образования рилизинг-фактора (РЛФ) (вещество, которое стимулирует образование тропных гормонов гипофиза).

Весь представленный процесс реакции на стресс и защиты организма от него можно представить в виде схемы 4.

Схема 4



Примечание. РЛФ — рилизинг-фактор, АКТГ — адренокортикотропный гормон, КС — кортикостероиды

В этой схеме, по существу, представлена первая реакция организма на воздействие стрессора. По терминологии Селье, она характеризует процессы, развивающиеся в первой стадии стресса, которую Селье назвал реакцией тревоги. Что же касается процессов, которые определяют борьбу организма с воздействием стрессора, то следует иметь в виду, что если бы реакции организма на стресс останавливались только на этой стадии усиления образования КС и адреналина, то организму грозила бы гибель. Однако организм располагает рядом регуляторных механизмов, которые направлены как на преодоление стрессорных воздействий, так и на восстановление относительного постоянства функциональных особенностей его нормального состояния.

В представленной схеме мы рассмотрели в основном только гипофиз, надпочечники и гипоталамическую об-

ласть. Однако в такой сложной реакции организма, как воздействие стрессоров, безусловно, участвуют не только нервные, но и другие гуморальные факторы в виде медиаторов, различных гормонов и метаболитов. Их же действие, безусловно, связано с функцией центральной нервной системы, особенно гипоталамуса, который, как известно, является одним из существенных факторов регуляции вегетативных процессов, в основном изменяющихся при воздействии стрессоров.

В анализе их действия мы уделили внимание и функции ГЭБ, которая определяет в значительной мере действие различных гуморальных (химических) факторов на мозг.

Осталась до сих пор фактически не исследованной роль ГЭБ в действии многих гормонов и медиаторов, что требует глубокого изучения, особенно в отношении их роли в реакции на стресс.

Рассмотрены различные реакции на стрессорные воздействия, как у животных, так и у человека. Это свидетельствует о том, что физиологическая основа, на которой развивается стресс, является свойственной всякому животному организму. Эволюционно она биологически детерминирована.

Даже положительные эмоции иногда сопровождаются трагическими последствиями. Чаще же проявляется вредное влияние отрицательных эмоций.

Физиологическая особенность стресса выдвигает необходимость своего рода тренировки или, точнее, адаптации ко всякого рода стрессорным воздействиям. Это не благое пожелание, но физиологически оправданная реальность и необходимость. Не может быть, конечно, стандарта.

Выработка своего рода эмоциональной устойчивости, исключаяющей «свечки» по любым пустякам, представляется возможной. Физиологические и психологические механизмы стресса убеждают в целесообразности и completeness такой тренировки.

ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИЙ ГЭБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА

Среди различных заболеваний исключительно печальной славой до недавнего времени характеризовался туберкулезный менингит. Эта «слава» состояла в том, что если диагноз туберкулезного менингита был точно и достоверно установлен, то этим самым выносился смертный приговор. Развивалась типичная картина болезни, которая неотвратимо вела к трагическому концу. Смерть наступала на 21-й день болезни.

Один из старейших педиатров профессор Д. Д. Лебедев на конференции в 1947 г. заявил: «За время моей многолетней медицинской деятельности я испытал пять способов лечения туберкулезного менингита, которые в свое время рекомендовались. Во всех случаях результаты были отрицательными».

Один из крупнейших немецких педиатров Гейбнер писал в 1906 г.: «Лечение туберкулезного менингита является абсолютно неблагоприятным делом» [Heubner, 1906, с. 89].

По-видимому, такое отношение к лечению туберкулезного менингита было общепринятым. Об этом свидетельствует доклад В. Г. Архангельского «К вопросу о возможности выздоровления при туберкулезном воспалении мозговых оболочек» [1910], который он читал в Москве 13.V 1909 г. на заседаниях общества детских врачей и 4.IX 1909 г. общества русских врачей. Анализируя эффективность существовавших тогда методов лечения, он заключает свой доклад такими словами: «Они (эти методы)... мало дают возможности врачу, ставящему такой диагноз (туберкулезный менингит.— Я. Р.), избежать печальной необходимости, прежде чем думать о терапии, стараться подготовить окружающих к смертному приговору...».

Особые надежды на успешное лечение туберкулезного менингита возникли в связи с созданием нового специфического противотуберкулезного антибиотика, стрептомицина. Его применение при лечении различных форм туберкулеза внутренних органов оказалось необычайно эффективным. Разработаны были различные дозировки внутримышечного применения стрептомицина при такой

патологии, но использование его даже в очень больших дозах оказалось неэффективным при лечении туберкулезного менингита.

Такое положение существовало до лета 1946 г. 3 июня 1946 г. в детскую клинику II Московского медицинского института, которой руководил профессор Д. Д. Лебедев, поступила Ира Ц., девяти лет, которая заболела 23.V 1946 г. У нее был диагностирован туберкулезный менингит. 5 и 6 июня девочке было внутримышечно введено по 300 тысяч ЕД стрептомицина. Состояние больной продолжало ухудшаться. Обратились за консультацией в Институт физиологии Академии наук СССР (директор — академик Л. С. Штерн).

В Институте физиологии (зав. лабораторией — Я. А. Росин) на основе учения Л. С. Штерн о функции гематоэнцефалического барьера было предложено ввести больной стрептомицин субокципитально, т. е. в обход гематоэнцефалического барьера. Такое предложение основывалось на существовавших данных о том, что антибиотик пенициллин слабо или вовсе не проникает из крови в мозг. По аналогии с этим предположили, что и стрептомицин также не проникает из крови в мозг через ГЭБ, и поэтому рекомендовали его ввести субокципитально, т. е. в обход ГЭБ. Хиндшоу вводил его эндолюмбально.

В связи с этим предложением было необходимо: 1) установить допустимую дозу; 2) исследовать реакцию организма на прямое действие стрептомицина на мозг; 3) стерильно расфасовать стрептомицин в ампулы в необходимой дозе.

Вскоре добились расфасовки препарата в стерильных условиях в лаборатории З. В. Ермольевой. Что касается дозы, то на основании экспериментальных исследований в Институте физиологии мы считали, что доза вещества при субокципитальном введении должна быть в 15—20 раз меньше дозы при введении в кровь или внутримышечно. Принимая во внимание, что минимальная доза при внутримышечном введении стрептомицина равна 1 000 000 ЕД, для субокципитального введения остановились на 70 000 ЕД.

Сразу же после получения расфасованного стрептомицина мы ввели двум собакам (массой около 10 кг) субокципитально по 70 000 ЕД. Регистрировали артериальное давление и пульс и наблюдали общую реакцию.

Наблюдение за ними длилось около четырех часов. Резкого изменения артериального давления и пульса, а также общего поведения не наблюдалось.

Следует отметить, что вся подготовительная работа проходила далеко не гладко.

Отец девочки обращался за консультацией к ряду невропатологов о целесообразности и допустимости субокципитального введения стрептомицина. Иногда «пугали» тем, что вводится вещество вблизи сосудодвигательного и дыхательного центров, что является очень опасным.

Только к полночи с 6-го на 7-е июня закончились все «консультации», было принято решение согласиться с нами и субокципитально ввести 70 000 ЕД стрептомицина.

Мое состояние как заведующего лабораторией физиологии было чрезвычайно тяжелым и требовало большого напряжения, тем более что было известно, что не всегда теоретические физиологические данные находят подтверждение в клинической практике.

Хотя мы были убеждены, что субокципитальное введение стрептомицина является единственным способом лечения в данном случае, но было беспокойно, так как не было ничего известно о прямом физиологическом действии стрептомицина на мозг человека. Понимали, что это большой риск... оправдывало его исключительное положение, понимали, что оставление больной без лечения, безусловно, приведет к летальному исходу.

Обоснованием наших волнений может послужить случай, описанный сравнительно недавно академиком АМН СССР известным хирургом Ф. Г. Угловым. Он сообщает о гибели больной при перевязке наружной сонной артерии. Причина такой неожиданной смерти осталась загадкой, так заканчивает Углов описание этого случая. Он приводит следующие слова известного хирурга академика Н. Н. Петрова: «Организм человека изменчив, и процессам изменчивости человеческого организма нет предела». Следует отметить, что перевязка наружной сонной артерии — прием, который неоднократно применяют хирурги, и все же такой трагический случай! Это небольшое отступление иллюстрирует обоснованность наших переживаний перед субокципитальным введением стрептомицина.

Все же, несмотря на все переживания, решились на введение стрептомицина, и в ночь с 6 июня на 7 июня 1946 г. ввели 70 000 ЕД стрептомицина субокципитально.

После субокципитального введения 70 000 ЕД стрептомицина наблюдали за общим состоянием больной в течение часа.

Никаких отклонений не наблюдалось. Все разошлись, остался дежурный персонал. Я уехал домой. Около 6 ч утра раздался телефонный звонок — у больной появилась рвота, коллаптоидное состояние. Не скрою, что этот звонок не вызвал у меня положительных эмоций. Еле дождался возвращения в клинику.

Переживаний было достаточно. Хотя был убежден в витальной необходимости субокципитального введения стрептомицина, все же чувствовал большое беспокойство, пока не увидел спокойно спящую Илочку. Все коллаптоидные явления к утру прошли, больная уснула.

Таким образом, теоретически рассчитанная нами дозировка для субокципитального введения оказалась правильной.

Днем 7-го июня состояние было удовлетворительным. С интервалом через день-два сделано 15 субокципитальных пункций с введением по 100 000 ЕД стрептомицина. На 37—38-й день стали исчезать менингитные явления. 7.IX 1946 г. девочка отправлена в санаторий «Узкое». Через некоторое время появилось ухудшение общего состояния. Единственное осложнение — глухота. 19.VI 1946 г. появилось понижение слуха, которое в дальнейшем прогрессировало. Вначале мы думали, что это произошло за счет прямого введения стрептомицина в мозг, но потом оказалось, что даже только внутримышечное введение стрептомицина вызывает глухоту.

Повторно и многократно введен стрептомицин. Одновременно проводилось систематическое противотуберкулезное лечение, что в конечном счете привело к полному выздоровлению. Сейчас у Иры имеется дочь. Она в настоящее время кандидат наук, ведет интересную научную работу.

Длительное наблюдение за больной и ряд лечебных мероприятий сохранили жизнь больной.

Медленно развивался положительный результат лечения, но теоретические представления о функции ГЭБ и клинические наблюдения за состоянием больной давали основание считать, что мы избрали правильный путь. Всего было сделано 58 пункций, больная получила за все время лечения 200,0 г стрептомицина внутримышечно, кроме субокципитального введения.

Молва очень быстро разнесла весть об успешном лечении туберкулезного менингита. Стали привозить больных из разных мест.

Эти обстоятельства выдвинули необходимость организации краткосрочных курсов по лечению туберкулезного менингита в Институте физиологии Академии наук СССР на базе детской клинической больницы.

Первый состав слушателей был командирован из столиц всех союзных республик и крупных областных центров. Врачи были присланы из 27 городов.

На 1 января 1949 г. мы имели возможность составить отчет о лечении туберкулезного менингита субокципитальным введением стрептомицина. На курсах читали лекции академик Л. С. Штерн, профессор Я. А. Росин и Д. С. Футер.

В результате проведенной работы удалось составить первый отчет об использовании разработанного нами метода.

Наряду со многими учреждениями Москвы и Ленинграда на курсах были командированные врачи из Баку, Киева, Одессы, Казани, Минска, Тбилиси, Еревана, Риги, Тарту, Фрунзе, Челябинска, Омска, Иркутска, Томска, Петрозаводска, Ростова-на-Дону.

В связи с необходимостью длительного наблюдения за отдаленными результатами лечения по ходатайству Института физиологии АН СССР был организован детский санаторий «Коняшино», близ платформы Григорово Московско-Казанской железной дороги. Первая группа была отобрана 28 июня 1948 г. Их отправление с Казанского вокзала вылилось в незабываемое зрелище. Шумливая, активная детвора, спасенная от неминуемой гибели. Это не красное словцо, а, к счастью, реальный факт.

На 1 января 1949 г. имелась уже возможность составить отчет о лечении туберкулезного менингита по разработанному нами методу. За период с 6 июня 1946 по 1 января 1949 г. лечилось 1452 больных, из них живы 979 (67,4%), умерли 473 (32,6%). При детальном анализе оказалось, что чем раньше начиналось лечение, тем эффективнее были результаты. При начале лечения до 12-го дня с начала заболевания остались живы из 987 больных 691, или 70%, между тем при начале лечения через 13 дней и позже из 297 больных остались живы только 152, или 51%. Эти факты указывали на необходимость начала лечения возможно раньше.

Следует иметь в виду, что, как правило, туберкулезный менингит развивается на фоне общего туберкулеза. В связи с этим при лечении менингита не следует упускать необходимость лечения общего туберкулезного поражения. Для этой цели важно тщательное наблюдение за общим процессом, поэтому часто рекомендуется внутримышечное введение стрептомицина. Наряду с этим должны применяться все виды специальной противотуберкулезной терапии, что было предусмотрено приложением к приказу Минздрава СССР № 540 от 26.XII 1947 г. о лечении туберкулезного менингита по нашему методу.

Необычайная эффективность стрептомицинотерапии туберкулеза имеет одно довольно серьезное осложнение. У ряда больных развивается глухота, которая не поддается никаким методам лечения. Следует попутно отметить, что она служила на первых порах применения нашего метода причиной отрицательной его характеристики. Считали вначале, что глухота развивается в результате прямого действия на мозг стрептомицина, который оказывает токсическое влияние. В дальнейшем многими исследованиями было установлено, что и внутримышечное введение стрептомицина у некоторых больных тоже вызывает глухоту.

Несмотря на высокую эффективность субокципитального введения стрептомицина при лечении туберкулезного менингита, все же появились противники такого введения. Они ссылались на возможность его токсического действия на вегетативные центры продолговатого мозга. Поэтому они рекомендовали вводить стрептомицин в область поясницы в спинно-мозговой канал, т. е. эндолюмбально. Хотя и этот метод оказывается эффективным, но необходимы большие дозы вещества, что усиливает возможность интоксикации. Кроме того, при таком способе препарат медленнее проникает в пораженные зоны мозга. Напомню, что советский невропатолог Р. Я. Малыкин уже давно показал (1935 г.), что состав ЦСЖ значительно различается в цистернальной и люмбальной ЦСЖ. Это дает основание рекомендовать цистернальное введение.

Вскоре после успешного лечения Ирочки Ц. возникла очень острая дискуссия — как вводить стрептомицин: субокципитально или эндолюмбально. В некоторых учреждениях предпочитали только эндолюмбальный способ введения и также наблюдали положительный эффект при обязательном внутримышечном введении стрептомицина.

Сторонники эндолюмбального введения в первую очередь ссылались на «опасность субокципитального введения вблизи жизненно важных центров — дыхательного и сосудисто-двигательного». Однако при правильном выполнении всех методических требований не отмечалось никаких побочных явлений при субокципитальном введении.

Хотя применение стрептомицина и оказалось весьма эффективным, но высокая резистентность ГЭБ по отношению к стрептомицину является одним из его отрицательных свойств. Это свойство выдвинуло необходимость создания химико-терапевтических противотуберкулезных препаратов, которые не обладали бы такими свойствами. Ими оказались фтивазид и ПАСК (пара-аминобензойная кислота).

Исследованиями Т. Г. Плотицкой и Г. И. Косицкого установлено, что фтивазид проникает при внутримышечном введении в значительных количествах через ГЭБ разных органов, в том числе и через гематоэнцефалический барьер. Точно установлено, что ПАСК проникает и через ГЭБ.

Таким образом, при лечении туберкулезного менингита можно использовать и эти препараты, они проникают в мозг в достаточных количествах.

Успешное лечение туберкулезного менингита является еще одним из свидетельств того, что теоретические исследования, направленные на решение основных проблем биологии и физиологии, в конечном счете оказываются необходимыми в решении актуальных практических проблем.

Особенно убедительными являются исследования значения ГЭБ в лечении туберкулезного менингита. Возможность практического применения разработанного способа лечения туберкулезного менингита зафиксирована в авторском свидетельстве на имя Л. С. Штерн, Я. А. Росина, Д. С. Футера, Е. В. Прохоровича за № 76614 от 5 июля 1949 г. Оно внесено в Государственный реестр изобретений СССР 24 июня 1949 г. по заявке № 385529 с приоритетом от 4 октября 1948 г.

Длинный путь через долгий и кропотливый труд экспериментатора-физиолога прошли многие сотрудники школы Л. С. Штерн, постепенно накапливая отдельные факты, которые укладывались в теоретические представления одной из фундаментальных физиологических проблем гистогематических барьеров.

Синтез экспериментальных данных привел к решению очень важной практической задачи.

Без преувеличения можно считать, что описанный здесь метод лечения больных туберкулезным менингитом спас тысячи больных от неминуемой гибели, особенно в то время, когда не существовали противотуберкулезные химиопрепараты, проникающие в мозг из крови.

Опыт лечения туберкулезного менингита дает основание считать, что метод обхода ГЭБ найдет эффективное применение и при других патологических процессах, особенно при нейроинфекциях и функциональных нарушениях нервной системы.

При использовании стрептомицина или других химиотерапевтических препаратов при обходе ГЭБ обычно ценится только их бактерицидное действие против тех или иных микроорганизмов и совершенно не учитывается их возможное фармакологическое действие, что особенно важно при введении любых веществ в обход ГЭБ. Не исключено, что стрептомицин и подобные ему вещества оказывают какое-то влияние и на функцию нервных центров. Этот вопрос совершенно не изучен. Не исключена возможность, что их положительное терапевтическое влияние также зависит от какого-то воздействия на нервные центры.

Введение стрептомицина в обход ГЭБ при туберкулезном менингите основано на наличии защитной функции, которая препятствует переходу антибиотика в мозг. Наряду с этим обход ГЭБ является необходимым и в связи с наличием регуляторной функции и противоположной реакцией организма при центральном и периферическом введении некоторых лекарственных веществ. В этом отношении показательна большая серия исследований В. Г. Бушкова [1981] субокципитального введения лекарства при некоторых заболеваниях домашних животных. На основе учения по физиологии гематоэнцефалического барьера он разработал метод такого лечения. В результате многих экспериментов он остановился на субокципитальном введении смеси АНС (адреналина, новокаина, спирта). Эта смесь содержит: 1) официальный (аптечный) бесцветный раствор адреналина солянокислого; 2) 0,5%-ный раствор свежеприготовленного новокаина; 3) 10%-ный раствор этилового спирта (не содержащего сивушных масел) на 0,5%-ном растворе новокаина (1,0 мл 10%-ного раствора спирта разбавить 9,0 мл 0,5%-ного новокаина). В. Г. Бушков установил следующие

Таблица 7

Доза АНС для субокципитального введения, мл

Вид животного	Возраст			
	до 6 месяцев	от 6 до 12 месяцев	от 12 месяцев до 2 лет	старше 2 лет
Крупный рогатый скот	3	4	6	9—12
Верблюды	—	6—9	—	15—18
Мелкий рогатый скот	1,5—2	3	3	3
Лошади, мулы	3	6	9	12—15
Ослы, пони	3	4	6	9
Собаки	1,5—3	3	3	3
Собаки малого размера	0,5—1,5	1,5	1,5	1,5

высшие дозы АНС для субокципитального введения домашним животным (табл. 7).

На основании многочисленных исследований В. Г. Бушков пришел к выводу, что субокципитальное введение АНС вызывает парасимпатическую реакцию в противоположность симпатической реакции, вызываемой адреналином при введении в кровь. Показаниями для субокципитального введения АНС при лечении являются: параличи центрального происхождения; эпилепсии (исключая случаи, связанные морфологическими изменениями мозга); вегетативные неврозы с морфологическими изменениями мозга; вегетативные неврозы, сопровождаемые колитами, копростазами, диарреей, диспепсией; нарушение экстрапиримидной проводимости с атаксическими расстройствами движения.

Субокципитальное введение АНС нецелесообразно при органических нарушениях нервной системы, отравлениях ядохимикатами. Противопоказано введение АНС при энцефалитах, менингитах инфекционного происхождения; при кровоизлияниях в мозг и оболочки; при септических перитонитах, плевритах, пиометрите, нефрите и циррозе печени.

Представленный материал дает основание предполагать, что обход регуляторной функции ГЭБ может оказаться эффективным и при патологических процессах в медицинской практике.

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА

Животный организм, и человека в особенности, стремится в основном в определенной мере стихийно поддерживать относительное постоянство функций своего организма, что удается благодаря наличию регуляторных процессов, которые развились в животном организме в процессе длительной эволюции. Это свойство в первую очередь возникло в связи с борьбой за существование и приспособлением функций к изменяющимся условиям жизни организма. Приспособления возникают и развиваются при помощи специфических регуляторных механизмов. Даже у одноклеточных организмов заложены некоторые механизмы регуляции.

Основным свойством регуляции является такое изменение функции, которое поддерживает всю деятельность организма такой интенсивности и качественной специфичности, которая необходима для сохранения относительного постоянства как всех физиологических процессов, так и свойств и состава внутренней среды организма. Такое ориентировочное изменение функций является многообразным и многоплановым. Оно, безусловно, должно соответствовать текущему изменению физиологического процесса. Внешняя среда оказывает влияние не только на количественную характеристику функции, но и на качественные особенности физиологического процесса, изменяя таким образом состав и свойства внутренней среды организма. В этом состоит одно из основных значений физиологии регуляторных процессов. В этой адаптации участвует ряд физиологических процессов, которые оказывают влияние на соответствующие функции, что определяет существо физиологических регуляций.

Например, изменение кровоснабжения органов связано с интенсивностью функции. Усиление функциональной активности сопровождается также в определенной мере усилением кровоснабжения. Усиление работы мышц у лиц, занимающихся физическим трудом или спортом, также сопровождается усилением кровоснабжения. Аналогично изменяется и дыхательная функция. Изменение функции пищеварительного аппарата в процессе пищеварения в результате приема пищи также сказывается на кровоснабжении.

Изменение этих, как и всех других, функций совершается под влиянием разного рода регуляторных механизмов, которые поддерживают относительное постоянство физиологических процессов.

Своего рода прообразом физиологических регуляторов служит система автоматического терморегулятора, на который обращал внимание И. М. Сеченов, когда всякое повышение температуры против установленной ведет к автоматическому выключению источника нагревания, точно так, как снижение температуры по отношению к запрограммированной ведет к автоматическому включению нагревания до необходимого уровня.

У животных организмов в процессе длительной эволюции развивались различные системы регуляции, которые получили общее название ауторегуляции, или саморегуляции. Интересно, что Норберт Винер [1964] считал, что в биологических процессах «самоорганизация должна играть основную роль» (с. 43). Схематически систему регулируемого процесса можно представить в таком виде: физиологический процесс → его воздействие на регуляторный механизм → изменение физиологического процесса. Механизмы регуляции являются фактически только регуляторами, изменяющими и направляющими физиологический процесс адекватно требуемому функциональному состоянию в данных условиях.

Принципиально важным является установить, что в физиологических условиях существуют два ряда вегетативных процессов. Один ряд — это физиологическая функция со специфическими свойствами, характерными только для нее, например сердечно-сосудистая система, дыхательная система, пищеварительная система и т. д. и т. п. При этом каждая из этих и других систем обладает специфическими функциональными особенностями, определяющими адекватную готовность животного организма к меняющимся состояниям внешней среды.

Другой ряд процессов — это специально регуляторные механизмы, которые регулируют все вегетативные функции. Отсюда следует, что функция регуляторных механизмов должна обладать универсальными, функциональными свойствами, отвечающими всем возможным реакциям, участвующим в регуляции.

Компонентами универсальных регуляторных механизмов являются: 1) эфферентное звено вегетативной нервной системы; 2) сосудистые рефлексогенные зоны и

афферентное звено вегетативной нервной системы: 3) химические факторы регуляции — медиаторы, гормоны и метаболиты; 4) функция ГЭБ, которая фактически регулирует химический состав и свойства внутренней среды мозга и определяет действие всех химических факторов на ЦНС.

Регуляция физиологических процессов должна быть направлена на адаптацию животного организма к изменяющейся внешней среде. Сюда следует включить в первую очередь те анимальные физиологические процессы, которые прямо и непосредственно реагируют на возникновение внешнего воздействия. Такими функциями обладают органы чувств (анализаторы), которые в первую очередь реагируют на воздействия внешней среды. Импульсы анализаторов передаются в кору головного мозга, которая организует необходимую реакцию, например погоня за добычей или убежание от врага и т. п. Координация соответствующих функций реализуется сложной и многообразной деятельностью всей центральной нервной системы от головного и спинного мозга до двигательных и афферентных нервов включительно. В конечном счете для выполнения всех регуляторных процессов, участвующих в адаптации организма к изменяющейся внешней среде, требуется, с одной стороны, доставка кислорода и необходимых химических веществ, с другой — выделение углекислоты и продуктов жизнедеятельности различных функциональных систем, участвующих в данной реакции животного организма на текущие воздействия внешней среды.

Постоянная работа сердечно-сосудистой и дыхательной систем обеспечивает все органы питательными веществами. Таким образом, анимальные физиологические процессы для нормального функционирования должны находиться под непрерывным функциональным обеспечением со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в результате чего в организме создаются всякого рода депо и пулы специфических веществ, которые способны постоянно обеспечивать анимальные функции.

Регуляция вегетативных процессов животного организма осуществляется вегетативной нервной системой. Ее значение состоит в том, чтобы адекватно воздействиям внешней среды обеспечить нормальную деятельность всех анимальных функций.

Таким образом, все физиологические процессы животного организма можно разделить на две большие систе-

мы, которые гениально предвидел Биша в начале XIX в.—анимальную и вегетативную.

Следует иметь в виду, что выполнение функций аниимальной функциональной системой обеспечивается всеми физиологическими процессами, которые регулируются вегетативной нервной системой. Вегетативная нервная система, как известно, состоит из двух отделов — симпатической и парасимпатической, которые оказывают противоположное влияние на все вегетативные процессы.

Поскольку функция симпатической и парасимпатической нервных систем противоположно изменяет регулируемые процессы, было высказано предположение, что нормальное состояние достигается только при их равновесии. В физиологию было перенесено представление механики о том, что равновесие является главным и решающим во взаимодействии между симпатической и парасимпатической нервными системами. Такое представление не дает возможности установить факторы, определяющие взаимодействие между двумя системами.

Если же остановиться только на этой стадии исследования физиологии вегетативной нервной системы, то остается в тени саморазвитие регуляции физиологического процесса и не удастся при этом выявить основные механизмы регуляции, которые способствуют смене активности симпатической нервной системы на активность парасимпатической и обратно.

Специальными экспериментальными исследованиями еще в 1934 г. нами было установлено, что для правильного понимания функции вегетативной нервной системы необходимо исследовать состояние взаимодействия между симпатической и парасимпатической нервными системами.

Экспериментальные результаты наших исследований (1934 г.) были представлены схематически следующим образом (табл. 8).

Между этими крайними резко очерченными реакциями (см. табл. 8) имеется очень много переходных форм функционального состояния симпатической и парасимпатической нервных систем.

На основании экспериментальных исследований мы пришли к следующему основному выводу, определяющему взаимодействие между симпатической и парасимпатической нервными системами. Всякий физиологический процесс в своем развитии создает условия и факторы, которые способствуют одновременно торможению этого

Таблица 8

Взаимоотношение между симпатической и парасимпатической нервными системами

Состояние вегетативной нервной системы	Вызванный эффект
Угнетение симпатической нервной системы эрготамином	Усиление активности парасимпатической нервной системы
Возбуждение симпатической нервной системы адреналином	Ослабление и исчезновение реактивной способности парасимпатической нервной системы
Угнетение парасимпатической нервной системы атропином	Усиление реактивной способности симпатической нервной системы
Возбуждение парасимпатической нервной системы ацетилхолином	Реактивная способность парасимпатической нервной системы усиливается, но слабее, чем при угнетении симпатической нервной системы

же процесса и активации противоположного. Эти факторы могут быть физическими, физико-химическими, химическими, гормональными и нервногуморальными [Росин, 1939]. Отсюда следует, что в развитии любого физиологического процесса заложено его угнетение.

Наиболее совершенной регуляцией физиологических процессов является нейрогуморальная. В этом отношении представляет большой интерес характеристика этой регуляции, которую представил видный советский физиолог А. Ф. Самойлов в 1925 г. Он указал, что древнейшая в филогенетическом отношении гуморально-метаболическая сигнализация по принципу «всем, всем, всем» постепенно замещается сигнализацией по принципу «письмо с адресом». Эта новая сигнализация обеспечивается уже и соответствующим морфологическим субстратом. Эволюция животного организма, а вместе с ним и регуляторных механизмов сопровождается развитием более совершенной нервной регуляции. Возникновение этой формы регуляции не устраняет, не отрицает полностью химическую, более древнюю форму регуляции. Она начинает развиваться по-новому. Развитие нервной системы на основе существовавшей химической регуляции сопровождается включением, но не устранением химических компонентов.

В процессе эволюции развиваются нервные пути, являющиеся по сути дела, путями, по которым на древних ступенях эволюции притекали химические раздражители. В этом состоит своеобразное слияние нервного и химического фактора в наиболее древнем по происхождению

участке, в месте перехода возбуждения на эффектор, т. е. там, где на донервной стадии химический раздражитель оказывал свое прямое действие на реагирующую клетку, там, где имеется синапс. Сохранились обе формы регуляции — нервная и химическая, но они синтезированы качественно особым образом.

Физиологический механизм, который существовал при гуморальном периоде регуляции и защищал клетку от чуждых для нее химических раздражителей, в процессе эволюции превратился, по-видимому, во внутриклеточный барьерный механизм в одних случаях и в синапс — в других. Возникла нервная клетка. Она не только проводит или задерживает притекающий к ней импульс, но и способна его трансформировать, передавая дальше, на эффектор.

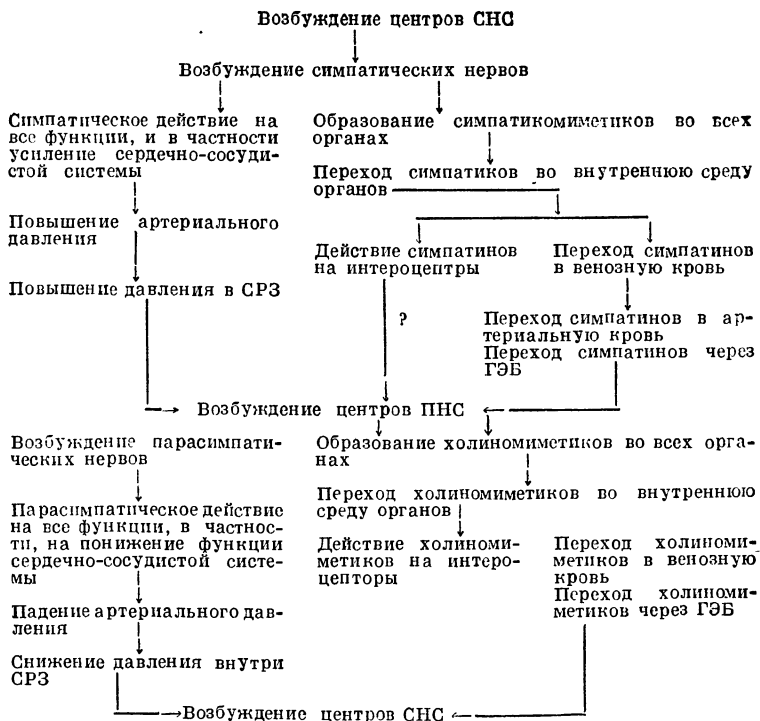
В конечном счете в процессе эволюции произошел синтез химической, сравнительно медленной сигнализации с новым быстрым способом сигнализации — нервным. Они фактически дополняют друг друга и постоянно взаимодействуют. Экспериментально установлена химическая передача возбуждения в нервной системе.

При сопоставлении нервного и гуморального путей регуляции функций вегетативной нервной системой между ними удастся выявить определенное сходство. Имеются все основания для того, чтобы установить своеобразный рефлекторный путь для химических веществ, участвующих в гуморальной регуляции. Этот путь мы назвали [1961] вегетативным гуморальным рефлексом. Он состоит из: а) «рецептора» — образование метаболита медиатора; б) «центростремительного пути» — циркуляция медиатора в артериальной крови; в) «центрального механизма» — прохождение метаболита медиатора через ГЭБ; г) «центробежного пути», который может быть и нервным и нейрогуморальным.

Следует иметь в виду, что «гуморальный вегетативный рефлекс» подобен нервному только по аналогии. Необходимо подчеркнуть, что своего рода центром этого гуморального рефлекса является функция гематоэнцефалического барьера. К такому же в основном выводу пришел и Г. Н. Кассиль [1965]. Он пишет: ...«действие тех или иных биологически активных веществ, поступающих из крови в мозг, специфично и составляет *гуморальную дугу рефлекторной реакции*» (курсив мой. — Я. Р.) (с. 378).

На основании изучения роли отдельных механизмов в регуляции физиологических процессов: а) взаимодейст-

Схема 5



вия между симпатической и парасимпатической нервными системами, б) антагонистической реакции организма при центральном и периферическом действии некоторых ней-роактивных веществ, в) реакции интероцепторов на дей-ствие ряда медиаторов и г) значения сосудистых рефlek-согенных зон — можно представить следующую схему об-щей регуляции (схема 5).

Восстановление исходного состояния физиологическо-го процесса следует рассматривать не как возвращение, а как новое качественное состояние. Движение всего ре-гуляторного процесса совершается по своеобразным спи-ралям, а не по типу кольца или круга.

Такое взаимодействие, противоположное регулирую-щим факторам, наблюдается во всех физиологических си-стемах. При анализе ряда физиологических процессов всегда удастся выявить, что их регуляция осуществляет-ся взаимодействием антагонистических процессов,

Нам удалось экспериментально установить, что физиологический процесс, характеризующийся повышением тонуса парасимпатической нервной системы через ряд регуляторных механизмов (нервных и гуморальных), заменяется противоположным состоянием — активацией симпатических центров.

Известный советский ученый академик АМН СССР И. П. Разенков [1948] установил, что при повышенном содержании в крови химических возбудителей понижается возбудимость «пищевого нервного центра», а при малом их содержании — повышается; на основании экспериментальных данных эта идея может быть выражена в сжатом виде так: продукты жизнедеятельности, которые образовались в процессе пищеварения, угнетают «пищевой нервный центр».

Аналогично этому С. М. Лейтес в 1936 г. считал, что ауторегуляция обмена веществ осуществляется ингредиентами этого же вида обмена. Он показал, что распад гликогена в печени останавливается по мере накопления глюкозы в крови.

Нагрузка животного организма жиром вызывает гиперкетонемию и гиперлипемию, но если на высоте пищевого накопления жира в крови повторять нагрузку жиром, то развивается снижение содержания жиров в крови. Точно так же введение пептона на фоне повышенного азотистого распада вызывает активацию ассимиляции и синтеза белка.

В этой связи следует обратить внимание на слова Лавуазье: «Можно без усталости восхищаться системой общей свободы, которую природа, казалось, хотела установить во всем, что имеет отношение к живым существам. Давая им жизнь, произвольные движения, активную силу, потребности, страсти, она не запретила пользоваться ими. Она хотела, чтобы они были свободны даже до злоупотребления; но осторожная и мудрая, она повсюду поставила регуляторы, она заставила пресыщение следовать за наслаждением. Как только животное, возбужденное качеством или разнообразием яств, перешло положенную границу, появляется несварение, которое одновременно является предохранением и лекарством: очищение, которое оно производит, отвращение, которое его сменяет, восстанавливают вскоре нормальное состояние животного». Лавуазье придавал чрезвычайно важное значение наличию регуляторов. Он считал, что «...моральный порядок, как и порядок физический имеет свои регуляторы; если

бы это было иначе, человеческие общества давно бы уже переставали существовать или, вернее, они бы вообще никогда бы не существовали». Эти слова из доклада Лавуазье «Первая заметка о транспирации животных», прочитанного 14 апреля 1790 г. в Академии наук в Париже (Лавуазье. Сочинения, 1862, том II, с. 704—724). Представления Лавуазье, по сути дела, полностью согласуются с современными теориями обратной связи.

Следует особо подчеркнуть, что взаимоустранение антагонистических процессов, своего рода реципрокность ряда физиологических процессов развивается и совершает колебания наподобие маятника. Вместе с тем характерной особенностью этих физиологических колебаний является тот факт, что они в отличие от механических не затухают как механические, когда заканчивается завод пружины, а продолжают функционировать благодаря наличию системы регуляторных механизмов животного организма.

Наличие циклов реакций физиологических процессов дало основание в некоторых случаях устанавливать своего рода «кольцо», например раздражение симпатической нервной системы ведет к повышению артериального давления, что раздражает синокаротидную рефлексогенную зону, откуда импульсы идут к центру блуждающего нерва, от него к периферическим сосудам и сердцу, в результате понижается артериальное давление и соответственно область каротидного синуса, что возбуждает и активизирует симпатические центры, т. е. возвращение к началу. Внешне как будто кольцо или круг, но фактически его нет, так как это возвращение только к аналогичному функциональному состоянию. Но это не то состояние, что было вначале, а уже другое функциональное состояние. Циклы не повторяют полностью друг друга. Они совершаются только по одинаковым функциональным путям и системам, но каждый раз, возвращаясь к исходной «точке», встречаются уже с новым, измененным состоянием. Отсюда следует, что «замкнутый рефлекс», или «кольцо», является принципиально неверным, так как он близок к «бегу возбуждения без конца».

Методическая ошибочность «замкнутого кольца» состоит в том, что оно противоречит принципу развития и эволюции. Между тем всякий физиологический процесс непрерывно развивается и обновляется, всегда что-то возникает и развивается, а что-то разрушается и отживает. На этом основании следует считать, что регуляция физио-

логических процессов развивается не по принципу «замкнутого кольца», а по принципу своеобразных спиралей, которые по сути бесконечны.

Повторение физиологического цикла совершается на основе новых качественных процессов. Причем эти изменения между двумя циклами настолько малы, что существующие методы исследования, к сожалению, еще не дают возможности их объективно уловить и зарегистрировать. При длительном и многократном повторении физиологических циклов накопившиеся изменения «вдруг» сигнализируют о новом функциональном состоянии. Поэтому для овладения возможностью управления физиологическими процессами необходимо познать, изучить и те «пезаметные» процессы, которые приводят к своеобразному «взрыву» и появлению нового качества.

В настоящее время мы располагаем возможностью усиливать во много раз биопотенциалы и тем самым с большой достоверностью изучать их даже в одной клетке. К сожалению, мы пока еще не располагаем такого же типа усилителями для ультрамикробиохимических процессов, при помощи которых удалось бы выявить те сдвиги, которые способствуют возникновению скачка в развитии физиологических процессов.

В различных механизмах регуляции, несмотря на особенности составляющих их физиологических элементов, которые участвуют в регуляторном процессе, удается выявить и общие закономерности, нами установленные [1961]. Общее принципиальное выражение закономерностей регуляции состоит в том, что *развитие любого физиологического процесса создает в организме такие так называемые промежуточные процессы, при которых одновременно развивается угнетение одних процессов и стимулирование других, противоположных. В этих различных промежуточных процессах может превалировать любой из следующих факторов: физический, физико-химический, химический, ферментативный, гуморальный, нейрогуморальный и нервный.* Таким образом, этот путь регуляторных процессов по сути вскрывает основной механизм ауторегуляции (саморегуляции) физиологических процессов. В 70-х годах П. К. Анохин также отмечал, что само отклонение функций от нормы служит импульсом к возвращению нормы. Этот принцип Ю. Урываев в 1975 г. назвал «золотым правилом саморегуляции».

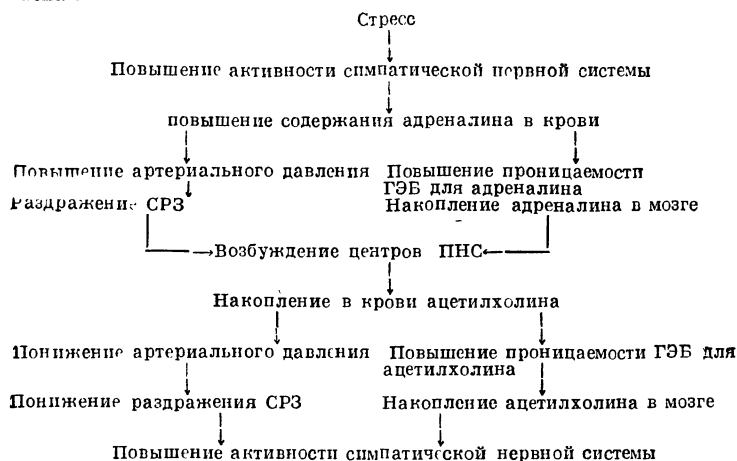
Точно так, как «жизнь всегда мыслится в соотношении со своим необходимым результатом, заключающимся в

ней постоянно в зародыше смертью»¹, так и в развитии любого физиологического процесса заложено его угнетение.

Следует отметить, что исследование только взаимодействия между симпатической и парасимпатической нервными системами не решает вопроса о роли вегетативной нервной системы в регуляции. Это только общий путь развития регуляции, но для ее познания необходимо установить значение специальных физиологических процессов, которые фактически способствуют переходу повышенной активности симпатической нервной системы в повышение активности парасимпатической и обратно. Необходимо идентифицировать те физиологические функции, которые являются фактическими регуляторами процессов.

Для иллюстрации этого принципа приводим схему развития регуляторных процессов при стрессе (схема 6).

Схема 6



В этой схеме, представляющей развитие физиологических процессов при стрессе, в первую очередь обращает наше внимание то, что реакция на стресс начинается с повышения активности симпатической нервной системы, которая через ряд процессов приводит к повышению активности парасимпатической нервной системы, что в ко-

¹ Энгельс Ф. Диалектика природы. М.: Госкомиздат, 1955, с. 238.

нечном счете восстанавливает повышенную активность симпатической нервной системы.

При этом удается установить, что функция сосудистых рефлексогенных зон (СРЗ), с одной стороны, и функция ГЭБ — с другой, являются процессами, которые, собственно говоря, переводят активацию симпатической нервной системы в активацию парасимпатической и обратно.

Таким образом, установлены узловые физиологические процессы, которые лежат в основе взаимодействия между СНС и ПНС и, по существу, регулируют относительное постоянство физиологических процессов, возникающих в ответ на воздействие стресса.

Наряду с представленной схемой развития реакции организма на стресс, целесообразно представить более сложный процесс, например, в виде реакции организма при потреблении пищи, богатой углеводами (схема 7).

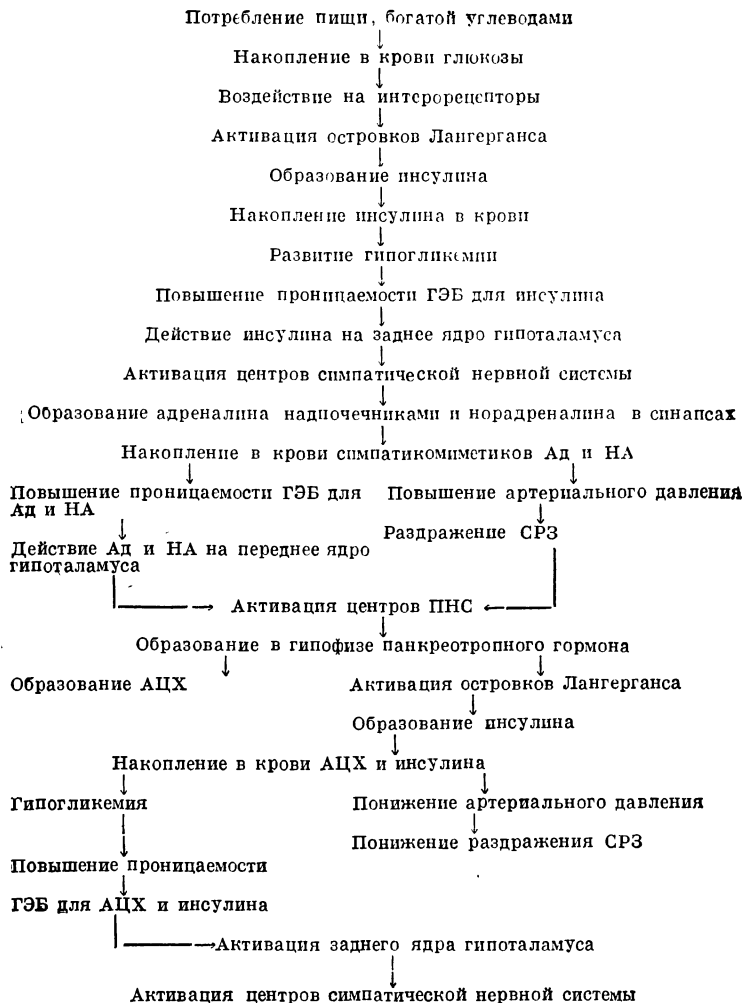
Эта схема иллюстрирует развитие сложной реакции организма, в которой участвуют нервные функции, рефлекторная реакция интероцепторов, гуморальные и гормональные процессы, функция ГЭБ.

Если сопоставить комплекс и динамику этих реакций при углеводном насыщении с регуляторными процессами при стрессе и регуляцией сердечно-сосудистой системы, удастся выявить, что в основе регуляторной адаптации всех этих хотя и различных функциональных вегетативных систем находятся одни и те же механизмы регуляции, которые способствуют восстановлению нормального функционального состояния. Этими механизмами являются сосудистые рефлексогенные зоны и гематоэнцефалический барьер. Интересно, что функции этих систем активно участвуют в адаптации организма к воздействию внешних факторов и восстановлению относительного постоянства физиологических процессов, нарушенных внешними воздействиями.

При этом функции и сосудистых рефлексогенных зон и гематоэнцефалического барьера изменяют и направляют как гуморальные, так и нервные механизмы регуляции, и таким образом участвуют в нейрогуморальной регуляции физиологических процессов. Следует подчеркнуть, что эти регуляторные процессы развиваются точно в соответствии с установленным нами принципом регуляции (с. 153).

На основании многочисленных исследований, приведенных выше, можно установить три линии функциональ-

Схема 7



Условные обозначения: СНС — симпатическая нервная система, ПНС — парасимпатическая нервная система, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, АЦХ — ацетилхолин, Ад — адреналин, НА — норадреналин, СРЗ — сосудистые рефлексогенные зоны

ных систем нейрогуморальной регуляции вегетативных процессов: 1) взаимодействие между симпатической и парасимпатической нервными системами; 2) обратная химическая связь, в основе которой находится функция ГЭБ, которая, регулируя проницаемость для холиномиметиков, адреномиметиков и гормонов, переключает активацию одного отдела вегетативной нервной системы на активацию другого; 3) обратная нервная связь, в основе которой находится функция сосудистых рефлексогенных зон и интерорецепторов, также переключающих активность одного отдела вегетативной нервной системы на другой.

Важно подчеркнуть, что все указанные пути работают синхронно и функционально в одном направлении. Это обеспечивает совершенную и универсальную регуляцию и функционально своевременную мобилизацию всех регуляторных механизмов на основе своеобразного дублирования регуляторных механизмов. Каждая линия регуляции функционирует по принципу обратной связи.

Очень показательное мнение Н. Винера [1968] об обратных связях. Он считал: «В многочисленных примерах так называемого гомеостаза мы встречаемся с тем фактом, что обратная связь не только участвует в физиологических явлениях, но и оказывается необходимой для продолжения жизни» [Винер, 1968, с. 180].

Очень важно, что все три линии регуляции в нормальных условиях действуют синхронно и поддерживают одно и то же функциональное состояние. Следует, по-видимому, иметь в виду, что нарушение синхронности и стабильности функционального состояния является одним из существенных факторов развития патологического процесса.

Резюмируя результаты указанных исследований, необходимо подчеркнуть, что регуляция всех физиологических процессов осуществляется вегетативной нервной системой на основе взаимодействия между симпатической и парасимпатической нервными системами, которые постоянно находятся в реципрокном взаимодействии. Отсюда следует, что теория равновесия как основного принципа взаимодействия между отделами вегетативной нервной системы не соответствует физиологической закономерности относительного постоянства функций.

Ошибочность теории равновесия состоит и в том, что она выдвигает на первый план состояние равновесия, которого фактически не существует, так как относительное

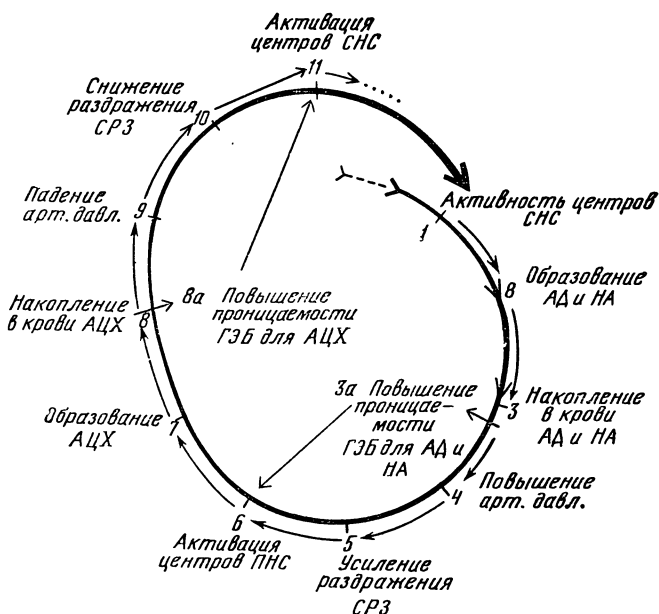


Рис. 23. Схема регуляции физиологических процессов по спирали

АД — адреналин; НА — норадреналин; СРЗ — сосудистые рефлексогенные зоны; СНС — симпатическая нервная система; ПНС — парасимпатическая нервная система; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; АЦХ — ацетилхолин (читать по направлению стрелок 1, 2...)

постоянство (гомеостаз) любого физиологического процесса определяется всегда противоположно действующими факторами.

В связи с этим целесообразно проследить за возникновением противоположных процессов, которые способствуют нормализации физиологических функций (рис. 23).

Из этой схемы (см. рис. 23) видно, что это не замкнутый круг, это не *circulus vitiosus* — порочный круг, а своеобразная спираль, по которой развиваются процессы открытой физиологической системы.

Хотя и восстанавливается активация симпатических центров (11), но это, безусловно, уже не то состояние, с которого начиналась спираль. Поэтому представленное развитие процесса полностью укладывается в установленный нами принцип ауторегуляции. В результате деятельности регуляторных механизмов физиологический процесс как

будто возвращается к исходному состоянию, но фактически это не возвращение вспять, а постоянное поступательное движение. При этом завершение физиологического цикла сопряжено с возникновением новых качественных особенностей.

Таким образом, изучение конкретных регуляторных физиологических механизмов дает основание рассматривать развитие физиологических циклов регуляции не по замкнутому кругу, а по своего рода спиралью. Такая характеристика соответствует представлению о живом организме как открытой системе, чего нельзя понять на основе теории «замкнутого кольца» или равновесия как основы физиологических процессов.

Методологическая ошибочность «замкнутого кольца», или равновесия, состоит в том, что оно противоречит принципу развития и эволюции, между тем как всякий физиологический процесс непрерывно развивается и обновляется. Еще в 1961 г. в монографии «Нейрогуморальная регуляция и гематоэнцефалический барьер» мы писали: «... регуляция физиологических процессов развивается не по принципу „замкнутого кольца“, но по своеобразным спиралью» (с. 232). В дальнейшем в руководстве «Физиология вегетативной нервной системы» [1965] нами было указано, что «расширение познания конкретных физиологических механизмов регуляции дает основание рассматривать развитие физиологических циклов регуляции *не по замкнутому кругу, а по своего рода спиралью* (курсив мой.—Я. Р.). Такая характеристика соответствует представлению о живом организме как об открытой системе, чего нельзя понять на основе теории „замкнутого кольца“» (с. 350).

Развитие физиологических процессов по спирали дает возможность понять и происхождение узловых пунктов в жизни животного и таким образом количественные изменения дают начало новым качественным особенностям.

Описанная выше ауторегуляция, которая развивается по спирали, свойственна не только целостному животному организму, но и отдельным физиологическим процессам на клеточном и субклеточном уровнях. На этом основании можно предполагать, что имеются различные уровни развития по спирали. Возникает заманчивая мысль, что возможно, принцип развития физиологических процессов по спирали свойствен не только на клеточном уровне и уровне функциональной системы, а также, возможно, на

уровне целого организма, на уровне вида животного, не исключено, что и на экологическом уровне.

При анализе таких сравнительно разных функциональных состояний, как стресс, регуляция артериального давления и адаптация к приему пищи, обогащенной углеводами, удастся отметить, что установленный нами принцип регуляции соответствует, по-видимому, и всем функциональным состояниям организма. Это дает основание считать, что этот принцип, выработанный в процессе длительной эволюции животного мира и к нему применима закономерность, установленная академиком Е. М. Крепсом [1964]. «Если природа нашла какой-то удачный способ решения биологической задачи,— пишет Е. М. Крепс,— то она сохраняет его в дальнейшей эволюции» [Крепс, 1964, с. 211].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что регуляция любой вегетативной физиологической функции может ограничиться использованием так называемых местных регуляторных механизмов, которые изменяют и направляют только данный, сравнительно ограниченный процесс. Однако наряду с этим возникает необходимость включать механизмы более высокой физиологической иерархии вплоть до высших регуляторных механизмов с использованием основных факторов регуляции, каковыми являются вегетативная нервная система, сигнализация сосудистых рефлексогенных зон и других интерорецепторов и, наконец, регуляторная функция гематоэнцефалического барьера в отношении действия медиаторов, гормонов и метаболитов на соответствующие центры мозга.

Важной особенностью этих регуляторных механизмов является принцип обратной связи, в реализации которой принимают ведущее значение, с одной стороны, сосудистые рефлексогенные зоны, с другой — селективная проницаемость гематоэнцефалического барьера для соответствующих медиаторов и гормонов.

Всестороннее рассмотрение проблемы физиологической регуляции дает основание считать, что у животного организма в процессе длительной эволюции выработалась совершенная регуляторная система. Ее характерной особенностью является точный ответ на все возмущающие воздействия. В конечном счете сохраняется относительное постоянство физиологических процессов. Все же к этому постулату необходимо некоторое добавление, которое должно характеризовать особенности регуляторной функции в разных возрастных периодах: антенатальном, новорожденном, детском, юношеском, взрослом и, наконец, в старости. К сожалению, проблема регуляторных механизмов в возрастном аспекте еще ждет систематического изучения,

ПРИНЯТЫЕ УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Ад — адреналин	ПБ — плацентарный барьер
АКТГ — адренокортикотропный гормон	ПНС — парасимпатическая нервная система
АЦХ — ацетилхолин	РЛФ — рилизинг фактор
ВНС — вегетативная нервная система	СМЖ — спинномозговая жидкость
ГГБ — гистогематический барьер	СНС — симпатическая нервная система
ГТБ — гематотестикулярный барьер	СРЗ — сосудистые рефлексогенные зоны
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер	ФК — фетальная кровь
КС — кортикостероидный гормон	ЦНС — центральная нервная система
МК — материнская кровь	ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
НА — норадреналин	

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антиген — вещество, которое при введении в организм, ведет к образованию антитела.

Афферентный нерв — нерв, приводящий к центрам чувствующие импульсы.

Гипергликемия — повышенное содержание сахара в крови.

Гипогликемия — пониженное содержание сахара в крови.

Геморрагия — кровотечение.

Гипоксия — снижение содержания кислорода.

Гипоталамус — структура мозга, содержащая вегетативные центры.

Гистаминопексия — связывание гистамина.

Гуморальный — жидкий; применяется при обозначении передачи химического переноса нервных импульсов.

Депрессорный нерв — нерв, снижающий артериальное давление.

Доминанта — главенствующее свойство.

Иатрохимия — средневековое учение о химических процессах жизни.

Кортикостероиды — гормоны коркового слоя надпочечников.

Медиатор — химический посредник, передающий реакцию нерва.

Нутритивный — питательный.

Преганглионарный — часть нервного волокна, входящего в ганглий.

Постганглионарный — нервное волокно, выходящее из ганглия.

Прессорный нерв — нерв, повышающий артериальное давление.

Рилизинг-фактор — гормон гипофиза, активирующий центры гипоталамуса.

Резистентность барьера — устойчивость барьера, характеризуется понижением проницаемости барьера.

Реципрокное отношение — обратное отношение, находится в основе обратной связи.

Рудиментарное образование — структура, исчезающая в процессе антенатального развития или в процессе эволюции.

Сагиттальный разрез — стреловидный прямой разрез черепа по направлению спереди назад.

Синапс — структура, образованная тесным контактом одного нейрона с другими нейронами или эфферентной клеткой. Приспособлен для передачи возбуждающих или тормозящих импульсов.

Сфинктер — гладкомышечное кольцо, запирающее трубчатые или полостные образования.

Тропные гормоны — гормоны гипофиза, активирующие функцию ряда эндокринных желез.

Трофотропная функция — определяет процессы питания органа.

Центрипетальный нерв — см. афферентный нерв.

Центрофугальный нерв, или **центробежный** — распространяет импульсы от центра к периферии.

Эрготропная функция — определяет энергетические процессы.

Эфферентный нерв — см. центрофугальный нерв.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдукаримов А.* Значение гематоэнцефалического барьера в механизме действия тирокальцитонина: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1969.
- Анохин П. К.* Выступление в прениях на конференции.— В кн.: Непосредственное воздействие на нервные центры. М.: Медицина, 1946, с. 164.
- Анохин П. К.* Предисловие к кн.: *Г. Лабори.* Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. М.: Медицина, 1974, с. 5.
- Архангельский В. П.* К вопросу о возможности выздоровления при туберкулезном воспалении мозговых оболочек.— Мед. обозрение, 1910, № 2, с. 140—156.
- Аршавский И. А.* Механизмы изменения проницаемости плацентарного барьера.— В кн.: Проблемы гистогематических барьеров. М.: Наука, 1965, с. 251.
- Аршавский И. А.* Плацентарный барьер.— В кн.: Физиология гистогематических барьеров: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1977, с. 443.
- Астацатуров М. И.* Учебник нервных болезней. М.: Медгиз, 1935, с. 6.
- Баркрофт Дж.* Основные черты архитектуры физиологических функций. М.: Медгиз, 1937.
- Бернар Клод.* Лекции по экспериментальной патологии о внутренней среде. М.: Медгиз, 1937. 372 с.
- Бернштейн И.* Учебник физиологии животного организма, и в частности человека. СПб., 1895. 556 с.
- Биша М. Ф. К.* Физиологические исследования о жизни и смерти. СПб., 1865.
- Булыгин И. А.* Аффферентное звено интероцептивных рефлексов. Минск, 1971. 96 с.
- Бушков В. Г.* Лечение животных при функциональных нарушениях нервной системы путем непосредственного воздействия на центры мозга.— В кн.: Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. М.: Наука, 1981, с. 188.
- Быков К. М.* Образование временных связей на интероцептивном раздражении.— В кн.: Проблемы биологии и медицины. М.: Медгиз, 1935, с. 73.

- Вартанян Г. А.* Память на органические повреждения мозга.— В кн.: Высшие функции мозга в норме и патологии/Ред. Н. П. Бехтерева. М.: Медицина, 1979, с. 19.
- Вартанян Г., Макаров Т.* Прямой перенос условнорефлекторного вкусового отвращения.— Докл. АН СССР, 1981, т. 259, № 5, с. 1265.
- Вахинг В. А., Мехилане Л. С., Алликмгс Л. К.* Нейрохимический анализ гипоталамической и среднемозговой эффекторной зоны регуляций эмоционального поведения.— Журн. высш. нерв. деятельности, 1971, т. 21, вып. 3, с. 551.
- Винер Н.* Динамические системы в физике и биологии.— Вестн. АН СССР, 1964, № 7, с. 43—45.
- Винер Н.* Кибернетика. М.: Сов. радио, 1968. 180 с.
- Винтер Д. Я., Ниидзима А.* Механизмы барорецепторного рефлекса системные и местные.— В кн.: Общие вопросы физиологических механизмов. М.: Наука, 1970, с. 44—54.
- Гёте И. В.* Образование и преобразование органических веществ.— В кн.: Избранные сочинения по естествознанию/Под ред. Е. Н. Павловского. М.: Изд-во АН СССР, 1957, с. 185—186.
- Гранин А., Адамович А.* Дневник Дымова.— Новый мир, 1981, № 11, с. 131.
- Гращенко Н. И.* Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М.: Наука, 1961.
- Гржимбек М. Б.* Серенгети не должен умереть. М., 1968, с. 50—51.
- Диш Т. Н.* К механизму действия витамина Р на плацентарный барьер.— В кн.: Тезисы докладов по проблеме гистогематических барьеров. М.: Изд-во АН СССР, 1969, с. 61.
- Дришель Г.* Динамика регулирования вегетативных функций.— В кн.: Процессы регулирования в биологии. М.: Прогресс, 1951, с. 127.
- Калистратов В. С., Москалев В. И., Серебряков И. Г.* Влияние степени дисперсности среды фазы на поведение коллоидного золота-168.— В кн.: Радиоактивные изотопы и организм. М.: Медицина, 1960, с. 162.
- Кассиль Г. Н.* Введение химических веществ в центральную нервную систему.— В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии нервной системы. М.: Медицина, 1965, с. 378.
- Кассиль Г. Н.* Внутренняя среда. М.: Наука, 1978. 39 с.
- Классовский Б. Н.* Циркуляция в крови на уровне мозговых капилляров и гематоэнцефалический барьер.— В кн.: Проблемы гистогематических барьеров. М., Наука, 1965, с. 277.
- Котурбаш Т. В., Грицуляк Б. В.* Изменение ультраструктуры и проницаемость гемокапилляров половых желез на этапах развития экспериментального гипогонадизма: Тез. докл. V совещания по проблеме «Гистогематические барьеры», М., 1978, с. 82.

- Кренс Е. М.* Глазами ученого. М.: Наука, 1963. 555 с.
- Кренс Е. М.* Липиды клеточных мембран. М.: Наука, 1981. 33 с.
- Кренс Е. М., Манукян Ю. Г., Смирнов А. А., Чирковская Е. В.* Фосфолипиды и эволюция нервной системы.— В кн.: Эволюция функций. М.: Наука, 1964, с. 212.
- Кричевская Е. И., Капитонова Г. В.* Действие ионизирующей радиации на механизмы, регулирующие уровень свободного гистамина в организме.— В кн.: Гистогематические барьеры. М.: Изд-во АН СССР, 1963, с. 140.
- Кричевская Е. И., Диш Т. Н.* К вопросу о значении плацентарного барьера по отношению к гистамину для матери и плода.— В кн.: Развитие и регуляция гистогематических барьеров. М.: Наука, 1967, с. 152.
- Ларошфуко Ф.* Мемуары и максимы. М.: Наука, 1971. 217 с.
- Лейтес С. М.* Общая физиология и патология коррелятивной системы.— В кн.: Современные проблемы теоретической медицины. М.: Медгиз, 1936, т. 1, с. 78.
- Лериш Р.* Основы хирургии. Л.: Медгиз, 1961. 8 с.
- Мицкевич М. С.* Железы внутренней секреции. М.: Изд-во АН СССР, 1957.
- Моруа.* Прометей или жизнь Бальзака. М.: Прогресс, 1967. 72 с.
- Мусящикова С. С., Черниговский В. Н.* Кортикальные и субкортикальные представительства висцеральных систем. М.: Наука, 1973.
- Опарин А. И.* Жизнь и ее природа, происхождение и развитие. М.: Изд-во АН СССР, 1960.
- Опарин А. И., Деборин Г. А.* Моделирование активного переноса белка через липидную мембрану.— Укр. биохим. журн., 1965, т. 37, № 5, с. 761.
- Отелли В. А., Рыбаков В. Л., Байковская М. Н.* Ультратонкая организация участков соприкосновения ликвора и крови с тканью головного мозга.— В кн.: Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. М.: Наука, 1981, с. 192.
- Павлов И. П.* Лекции о работе пищеварительных желез. СПб., 1897. 24 с.
- Павлов И. П.* Предисловие к кн.: *Вильям Гарвей.* Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. М.; Л.: Госиздательство, 1927, с. 5.
- Райцина С. С.* Предотвращение атрофии поврежденного семени-ка путем создания иммунологической толерантности.— В кн.: Материалы IV конференции по регенерации. М.: Медицина, 1964, с. 109.
- Райцина С. С., Гладкова Н. С., Давыдова А. И.* Гематотестикулярный барьер, ультраструктура его основных компонентов, проницаемость и роль в организации и регуляции сперматогене-

- за: Тез. докл. V совещ. по проблеме «Гистогематические барьеры». М., 1978, с. 83.
- Райцина С. С., Давыдова А. И.* Гематотестикулярный барьер.— Успехи соврем. биологии, 1973, т. 75, вып. 1, с. 104—124.
- Райцина С. С., Нилова М. Н.* Посттравматический асперматогенез как следствие аутоиммунного процесса.— Вестн. АМН СССР, 1967, № 2, с. 40—42.
- Розов А. А.* Влияние центрального и периферического введения карбохолина на проницаемость гистогематических барьеров для ^{45}Ca .— В кн.: Структура и функция гистогематических барьеров. М.: Наука, 1971, с. 112.
- Розов А. А.* Проницаемость гистогематических барьеров при действии адреналина и карбохолина: Дис. ... канд. мед. наук М., 1972.
- Росин Я. А.* К вопросу о состоянии возбудимости тормозящего аппарата сердца у голодающих лягушек.— Рус. физиол. журн., 1926, т. 9, с. 322.
- Росин Я. А., Скулов Д. К., Багиров А.* Нейрогуморальные факторы, регулирующие взаимоотношения между симпатической и парасимпатической нервными системами.— Тр. Ин-та физиологии Наркомпроса РСФСР, 1936, т. 2, с. 230.
- Росин Я. А.* Проблема взаимодействия между симпатической и парасимпатической нервными системами.— Успехи соврем. биологии, 1939, т. 10, с. 249.
- Росин Я. А.* Нейрогуморальная регуляция и гематоэнцефалический барьер. М.: Изд-во АН СССР, 1961.
- Росин Я. А.* Физиология вегетативной нервной системы. М.: Наука, 1965.
- Росин Я. А.* (отв. ред.). Физиология гистогематических барьеров: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1977.
- Росин Я. А., Кричевская Е. И.* Роль метаболитов мозга в нейрогуморальной регуляции.— Тр. Ин-та физиологии АН СССР, 1947, т. 4, с. 131.
- Росин Я. А., Хвоless Г. Я.* О локализации действия ионов калия и кальция при введении в желудочки мозга.— Тр. Ин-та физиологии Наркомпроса РСФСР, 1934, т. 1, с. 38.
- Сетон-Томпсон Э.* История одной серебристой лисицы. Л.: Детгиз, 1939.
- Сетон-Томпсон Э.* Животные герои. М.: Детгиз, 1937.
- Сеченов И. М.* О животном электричестве. СПб., 1862. 156 с.
- Сеченов И. М.* Физиология нервных центров (1891).— В кн.: И. М. Сеченов, И. П. Павлов, Н. Е. Введенский: Избр. тр. М.: Медгиз, 1952а, вып. 3, кн. 1, с. 13—14.
- Сеченов И. С.* Физиология нервной системы (1866).— В кн.: Избранные произведения. М.: Изд-во АН СССР, 1952б, с. 545.

- Тургенев И. С.* Полн. собр. соч. М.: Наука, 1980, т. 5, с. 127.
- Уотермен Т.* Теория систем и биология. М.: Мир, 1971. 22 с.
- Утевская Л. Б.* Проницаемость гистогематических барьеров для флуоресцеина натрия у матери и плода крыс.— В кн.: Развитие и регуляция гистогематических барьеров. М.: Наука, 1967, с. 164.
- Цвейг Стефан.* Избранные произведения. М.: Правда, 1957. 510 с.
- Черниговский В. Н.* Интерорецепторы. Л.: Изд-во АН СССР. 1962. 33 с.
- Щевелсва В. С.* Механизм передачи возбуждения в верхнем симпатическом ганглии.— Физiol. журн. СССР, 1945, т. 31, с. 157.
- Шмальгаузен И. И.* Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М.: Наука, 1968. 240 с.
- Штерн Л. С.* Роль метаболитов в регуляции функций организма.— Тр. Ин-та физиологии Наркомпроса РСФСР, 1938, т. 3, с. 241.
- Штерн Л. С.* Взаимодействие между цереброспинальной жидкостью и кровью.— Избр. труды. М.: Изд-во АН СССР, 1960а, с. 61.
- Штерн Л. С.* Взаимодействие между цереброспинальной жидкостью и первыми элементами головного и спинного мозга.— Избр. труды. М.: Изд-во АН СССР, 1960б, с. 72.
- Bass A.* Über eine Wirkung des Adrenalins auf das Gehirn.— Ztschr. ges. Neurol. und Psychiat., 1914, Bd. 26, S. 600.
- Beal A. U., Bligh J.* Effect of intraventricular injection of transmitter substances and temperature on autonomic functions of conscious sheep.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1979, vol. 294, p. 239.
- Cannon W.* The wisdom of the body. L., 1932.
- Chiquoine A. D.* Observations on the early events of calcium necrosis of the testis.— Anat. Rec., 1964, vol. 149, N 1, p. 23.
- Demoor J.* Le mecanisme interne de la secretion salivaire.— Arch. intern. physiol., 1913, vol. 13, p. 187.
- Elliot T. R.* On the action of adrenaline.— J. physiol. (France), 1904, vol. 31, p. 30.
- Feldberg W.* The action of drugs injected into the cerebral ventricles.— In: Psychotropics drugs. Proc. intern. symp. psychotropics drugs. Milan etc., 1957, p. 303.
- Feldberg W.* A physiological approach to the problem of general anaesthesia and of loss consciousness.— Brit. Med. J., 1959, N 5155, p. 771.
- Feldberg W., Gaddum J. H.* The chemical transmitter at synapses in a sympathics ganglion.— J. physiol. (France), 1934, vol. 81, p. 305.
- Feldberg W., Minz B., Tsudzimura T.* The mechanism of the nervous discharge of adrenaline.— J. physiol. (France), 1934, vol. 81, p. 286.

- Hansen K., Rech H.* Über humorale. Herznerve.— Ztschr. Biol., 1932, Bd. 92, S. 191.
- Hering H. E.* Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefäße. Dresden; Leipzig, 1927.
- Heubner A.* Handbuch der Kinderheilkunde. B., 1906, Bd. 2. S. 89.
- Loewi O.* Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung.— Pflügers Arch., 1921, Bd. 189, S. 239.
- Mancini R. E.* Allergie aspermatogenesis experimentally induced in men and animals.— In: Intern. Symp. injury, inflammation. P., 1964, p. 365.
- Monnier M.* Functions of the nervous system.— Gen. physiol. autonam. function, 1968, vol. 1, p. 671.
- Ricca A.* Saluzione d'un problem de physiol.— Nuovo giorno bat. e biol., 1916, vol. 23, p. 151.
- Setchel B. B.* The blood-testiculan barrier in sheep.— J. physiol. (France), 1967, vol. 189, p. 63.
- Stryiken-Boudie H. A.* Catecholamine receptors in nervous system. Nijemenen, 1975.
- Weil-Malherbe H., Axelrode J., Tomchik R.* Blood-brain barrier for adrenaline.— Science, 1959, vol. 129, N 3357, p. 1226.
- Weinberg J.* Untersuchungen über die Zentrale Regulation der Vasomotoren. II Mit. Histamine.— Schmiedebergs Arch., 1937, Bd. 185, S. 235.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Проблема регуляции	5
Вегетативная нервная система	14
«Темные ощущения»	31
Сосудистые рефлексогенные зоны	37
Депрессорный нерв	37
Синокаротидная зона	38
Нейрогуморальная регуляция	47
Барьеры и жизнь	56
Открытие барьерной функции	56
Гистогематические барьеры	60
Гематоэнцефалический барьер	81
Гематотестикулярный барьер	115
Плацентарный барьер (ПБ)	118
Стресс и барьерные механизмы	127
Значение функции ГЭБ для лечения туберку- лезного менингита	136
Ауторегуляция гомеостаза	145
Принятые условные сокращения	163
Краткий словарь терминов	164
Литература	166

Яков Анарьевич Росин

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ

Утверждено к печати
редколлекцией
научно-популярной литературы
Академии наук СССР

Редактор издательства Е. А. Колпакова
Художник В. П. Хлебников
Художественный редактор Н. А. Фильчагина
Технический редактор С. Г. Тихомирова
Корректоры Н. Г. Васильева, Ф. А. Дебабов

ИБ № 27779

Сдано в набор 16.03.84.
Подписано к печати 07.05.84
Т—05670. Формат 84×108^{1/32}
Бумага книжно-журнальная
Гарнитура обыкновенная новая
Печать высокая
Усл. печ. л. 9,24. Уч.-изд. л. 9,8
Усл. кр. отт. 9,56. Тираж 28 500 экз. Тип. зак. 3810
Цена 60 коп.

Издательство «Наука»
117864 ГСП-7, Москва В-485
Профсоюзная ул., 90.

2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

В издательстве «Наука» готовятся к печати:

Исследования механизмов нервной деятельности — 25 л.

Книга содержит материалы состоявшегося в Москве в 1982 г. симпозиума Проблемной комиссии многостороннего сотрудничества академий наук социалистических стран по изучению нейрофизиологии и высшей нервной деятельности — «Интермозг». В сборник включены экспериментальные работы по ряду актуальных проблем физиологии нервной системы, в том числе исследования видных советских и зарубежных ученых. Представлены данные по мембранным, нейромедиаторным и другим биохимическим процессам в мозге, взаимодействию мозговых структур, сенсорной физиологии, механизмам условных рефлексов, экспериментальным и клиническим неврозам.

Для физиологов, биологов, врачей, психологов.

Шевелев И. А.

Нейроны зрительной коры: адаптивность и динамика рецептивных полей — 16 л.

В монографии обобщаются исследования автора, дающие нейрофизиологическую характеристику широкого комплекса свойств нейронов зрительной коры, их адаптивности к зрительным и незрительным факторам, динамики рецептивных полей и детекторной настройки этих нейронов. Приводятся психофизиологические корреляты исследованных нейронных процессов. Предложена новая концепция об основных механизмах формообразования и адаптивной модификации и динамики рецептивных полей и детекторных свойств нейронов зрительной коры.

Для биологов, физиологов, психологов, врачей — окулистов и невропатологов, специалистов по робототехнике и кибернетике.

Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З.
Математический анализ сердечного ритма при стрессе.—
15 л.

В монографии анализируется деятельность нейрогуморальных механизмов регуляции при различных функциональных состояниях организма. Теоретические исследования иллюстрируются практическими результатами применения математического анализа ритма сердца в физиологии и медицине. Представлены данные по проблеме операционного стресса, стрессорных реакций в профилактической и клинической медицине, а также в экспериментальной физиологии и по применению математического анализа ритма сердца в космической биологии и медицине. Для специалистов по экспериментальной и прикладной физиологии, патофизиологов и клиницистов.

Термодинамика и регуляция биологических процессов —
25 л.

В монографии рассмотрены термодинамические аспекты проблемы управления и регуляции в биологических системах; вопросы соотношения термодинамики необратимых процессов, теории информации и теории управления; экстремальные принципы и управление в экологических системах; проблемы самоорганизации, эволюции и онтогенеза. В работе принимают участие ведущие ученые Советского Союза и ряда зарубежных стран. Для биофизиков, физиологов, биологов, а также физиков и математиков.

Для получения книг почтой заказы просим направлять по адресу: 117192, Москва, Мичуринский проспект, 12, магазин «Книга — почтой» Центральной конторы «Академкнига»; 197345 Ленинград, Петрозаводская ул., 7, магазин «Книга — почтой» Северо-Западной конторы «Академкнига» или в ближайший магазин «Академкнига», имеющий отдел «Книга — почтой».

- | | | | |
|--------|---|--------|--|
| 480091 | Алма-Ата, ул. Фурманова, 91/97 («Книга — почтой»); | 196034 | Ленинград, В/О, 9 линия, 16; |
| 370005 | Баку, ул. Джапаридзе, 13 («Книга — почтой»); | 220012 | Минск, Ленинский проспект, 72 («Книга — почтой»); |
| 320093 | Днепропетровск, проспект Гагарина, 24 («Книга — почтой»); | 103009 | Москва, ул. Горького, 19а; |
| 734001 | Душанбе, проспект Ленина, 95 («Книга — почтой»); | 117312 | Москва, ул. Вавилова, 55/7; |
| 375002 | Ереван, ул. Туманяна, 31; | 630076 | Новосибирск, Красный проспект, 51; |
| 664033 | Иркутск, ул. Лермонтова, 289; | 630090 | Новосибирск, Академгородок, Морской проспект, 22 («Книга — почтой»); |
| 420043 | Казань, ул. Достоевского, 53; | 142292 | Пушино, Московская обл., МР, «В», 1; |
| 252030 | Киев, ул. Ленина, 42; | 620151 | Свердловск, ул. Мамина-Сибиряка, 137 («Книга — почтой»); |
| 252030 | Киев, ул. Пирогова, 2; | 700029 | Ташкент, ул. Ленина, 73; |
| 252142 | Киев, проспект Вернадского, 79; | 700100 | Ташкент, ул. Шота Руставели, 43; |
| 252030 | Киев, ул. Пирогова, 4 («Книга — почтой»); | 700187 | Ташкент, ул. Дружбы народов, 6 («Книга — почтой»); |
| 277012 | Кишинев, проспект Ленина, 148 («Книга — почтой»); | 634050 | Томск, наб. реки Ушайки, 18; |
| 343900 | Краматорск Донецкой обл., ул. Марата, 1; | 450059 | Уфа, ул. Р. Зорге, 10 («Книга — почтой»); |
| 660049 | Красноярск, проспект Мира, 84; | 450025 | Уфа, ул. Коммунистическая, 49; |
| 443002 | Куйбышев, проспект Ленина, 2 («Книга — почтой»); | 720001 | Фрунзе, бульвар Дзержинского, 42 («Книга — почтой»); |
| 191104 | Ленинград, Литейный проспект, 57; | 310078 | Харьков, ул. Чернышевского, 87 («Книга — почтой»). |
| 199164 | Ленинград, Таможенный пер., 2; | | |

60 коп.



**ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУКА»
ГОТОВИТСЯ
К ПЕЧАТИ
КНИГА:**

**РОТЕНБЕРГ В. С.,
АРШАВСКИЙ В. В.**

**Поисковая активность
и адаптация**
10 л. 80 к.

Книга посвящена новой физиологической и психологической концепции — концепции поисковой активности. Эта концепция позволяет на новой основе рассмотреть проблему организации поведения и дать ключ к пониманию общих вопросов проблемы психического и соматического здоровья.

Книга рассчитана на широкий круг читателей.

Заказы просим направлять по одному из перечисленных адресов магазинов "Книга-почтой" "Академкнига":
480091 **Алма-Ата**, 91, ул. Фурманова,
91/97; 370005 **Баку**, 5, ул. Джапаридзе, 13; 320093 **Днепропетровск**,
проспект Ю. Гагарина, 24; 734001 **Душанбе**,
проспект Ленина, 95; 252030 **Киев**,
ул. Пирогова, 4; 277012 **Кишинев**,
проспект Ленина, 148; 443002 **Куйбышев**,
проспект Ленина, 2; 197345 **Ленинград**,
Петро-заводская ул., 7; 220012 **Минск**,
Ленинский проспект, 72; 117192 **Москва**,
В-192, Мичуринский проспект, 12;
630090 **Новосибирск**, Академ-городок,
Морской проспект, 22; 620151 **Свердловск**,
ул. Мамина-Сибиряка, 137; 700187 **Ташкент**,
ул. Дружбы народов, 6; 450059 **Уфа**,
59, ул. Р. Зорге, 10; 720001 **Фрунзе**,
бульвар Дзержинского, 42; 310078 **Харьков**,
ул. Чернышевского, 87.